MENTE y CEREBRO
Cuadernos
N.º 10 - 2015
6,90 €
investigacionyciencia.es

ADICCIONES

Neurobiología y psicología de la conducta adictiva

NEUROLOGÍA
Alteraciones en el sistema de recompensa

ANOREXIA
Enganchados a la inanición

BIOLOGÍA
Raíces evolutivas del alcoholismo

TABAQUISMO
Huellas cerebrales de la nicotina

TRATAMIENTOS
De los fármacos a las técnicas de neuroimagen

9 772253 959008 00010

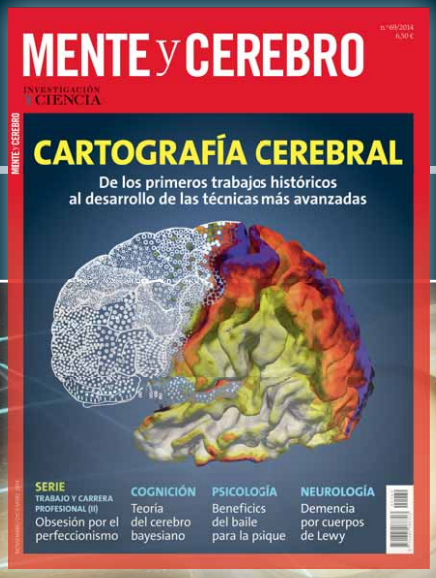
Cuadernos MENTE y CEREBRO

1.er CUATRIMESTRE 2015

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

MENTE y CEREBRO

Títulos disponibles en tu quiosco



Suscríbete a la versión DIGITAL de nuestras publicaciones y accede a la hemeroteca completa (en pdf)*

www.investigacionyciencia.es

* Ejemplares de IyC disponibles desde 1990 y el archivo completo de MyC, TEMAS y CUADERNOS

MENTE y CEREBRO
Cuadernos

1er cuatrimestre de 2015 – N.º 10

COLABORADORES DE ESTE NÚMERO
Asesoramiento y traducción:

Ignacio Navascués: *La trampa de la adicción, Cerebro transparente y educable*; Federico Fernández Gil: *Sistema de recompensa*; F. Asensi: *Las drogas: un enfoque neuroético, La rutina del pitillo*; Noelia de la Torre: *Las raíces evolutivas del alcoholismo*; Luis Bou: *Adictos a la inanición, La psicoterapia a distancia, más consolidada, Fármacos contra la conducta adictiva*; Álex Santatala: *Ludopatía cibernética*; I Nadal: *Alcoholismo*; Mar Sanz Prevosti: *Compra compulsiva*

Portada: Thinkstock/-Vladimir- (*cerebro*); Thinkstock/stocksnapper (*mano*); *Mente y cerebro* (*composición*)

Mente y cerebro

DIRECTORA GENERAL Pilar Bronchal Garfella
DIRECTORA EDITORIAL Laia Torres Casas
EDICIONES Yvonne Buchholz, Anna Ferran Cabeza, Ernesto Lozano Tellechea, Carlo Ferri
PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón, Albert Marín Garau
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
ADMINISTRACIÓN Victoria Andrés Laiglesia
SUSCRIPCIONES Concepción Orenes Delgado, Olga Blanco Romero

Edita

Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344 Telefax 934 145 413
www.investigacionyciencia.es

Gehirn und Geist

CHEFREDAKTEUR: Carsten Könneker (verantwortlich)
ARTDIRECTOR: Karsten Kramarczik
REDACTIONSLEITERIN: Christiane Gelitz
REDAKTION: Steve Ayan (Textchef), Katja Gaschler (Koordination Sonderhefte), Anna von Hopffgarten, Andreas Jahn (Online-Koordinator), Frank Schubert,
FREIE MITARBEIT: Joachim Retzbach, Daniela Zeibig
SCHLUSSREDAKTION: Christina Meyberg, Sigrid Spies, Katharina Werle
BILDREDAKTION: Alice Krüßmann, Anke Lingg, Gabriela Rabe
REDAKTIONSASSISTENZ: Inga Merk
VERLAGSLEITER: Richard Zinken
GESCHÄFTSLEITUNG: Markus Bossle, Thomas Bleck

Distribución

para España:
LOGISTA, S. A.
Pol. Ind. Pinares Llanos - Electricistas, 3
28670 Villaviciosa de Odón (Madrid) - Teléfono 916 657 158

para los restantes países:
Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª - 08021 Barcelona - Tel. 934 143 344

Publicidad

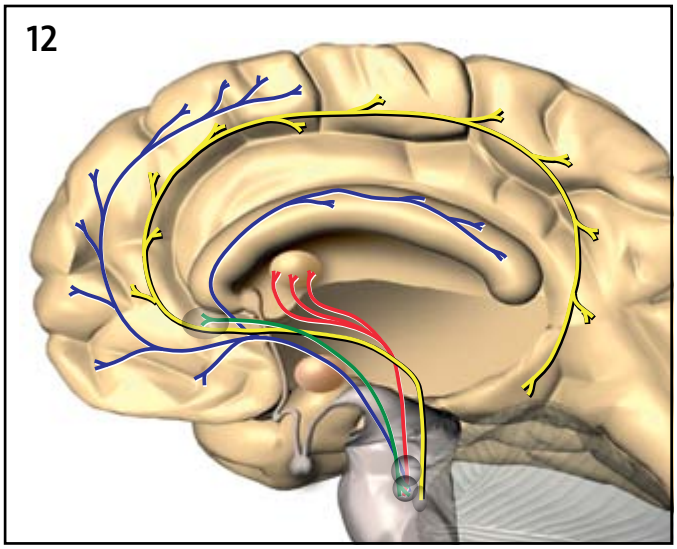
NEW PLANNING
Javier Díaz Seco
Tel. 607 941 341
jdiazseco@newplanning.es

Tel. 934 143 344
publicidad@investigacionyciencia.es

Copyright © 2002-2014 Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, D-69126 Heidelberg
Copyright © 2015 Prensa Científica S.A. Muntaner, 339 pral. 1.ª 08021 Barcelona (España)
Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista.

ISSN 2253-959X Dep. legal: B. 3021 – 2012
Imprime Rotocayfo (Impresia Ibérica) Ctra. N-II, km 600 - 08620 Sant Vicenç dels Horts (Barcelona)
Printed in Spain - Impreso en España

SUMARIO



BASES NEUROBIOLÓGICAS

4 El sistema dopaminérgico en las adicciones
La dopamina es esencial en el aprendizaje mediado por recompensa y desempeña un papel fundamental en la adicción. *Por Margarita Corominas Roso, Carlos Roncero Alonso y Miquel Casas Brugué*

12 Sistema de recompensa
Cuando experimentamos felicidad, se activan unas áreas cerebrales que se comunican entre sí a través de determinados mensajeros químicos. Sin embargo, el refinado tejido neuronal que hace sentir bien puede también llevar a la desdicha. *Por Claudia Christine Wolf*

18 La trampa de la adicción
Drogas como la cocaína y la heroína bloquean, a través de mecanismos neuronales de aprendizaje, la capacidad de tomar decisiones con conocimiento de causa. ¿Qué ocurre en las neuronas? *Por Christian Lüscher*

24 El receptor nicotínico de acetilcolina
Además de controlar la transmisión sináptica neuromuscular, los receptores nicotínicos modulan la actividad de muchos circuitos neuronales. La nicotina del tabaco produce adicción al actuar sobre receptores nicotínicos neuronales y modificar la actividad de algunos de estos circuitos. *Por Manuel Criado Herrero*

32 Las raíces evolutivas del alcoholismo
¿Por qué tienden las personas a consumir alcohol? El estudio de nuestros ancestros arroja luz sobre esta cuestión. *Por Andreas Gerloff y Manfred V. Singer*

36 Las drogas: un enfoque neuroético
El LSD y otros alucinógenos no son tóxicos, ni crean dependencia. Amplían la consciencia y en ocasiones llegan a proporcionar profundas sensaciones anímicas. ¿Deben prohibirse? *Por Thomas Metzinger*

TIPOS DE ADICCIÓN

40 Adictos a las nuevas tecnologías
La adicción a las redes sociales y a los teléfonos inteligentes constituye un fenómeno preocupante. Sin embargo, el abuso se debe con frecuencia a otras psicopatologías subyacentes. *Por Enrique Echeburúa*

46 Adictos a la inanición
La anorexia puede constituir un trastorno psiquiátrico grave, que engendra una adicción compulsiva a la inanición. *Por Trisha Gura*

54 Ludopatía cibernética
Los juegos de azar pueden crear dependencia, Y su oferta en Internet multiplican la tentación. ¿Nos hallamos ante una amenaza social? *Por Daniela Simon*

58 Ludopatía y mujer
Las adictas al juego presentan un perfil diferente al de los hombres con el mismo problema. Por ello, la adicción al juego en las mujeres constituye un problema de salud específico pendiente de resolver. *Por Paz de Corral*

64 La rutina del pitillo
Además de en el centro neuronal responsable de la adicción, el hábito de encenderse un cigarrillo deja huella en regiones sensoriales y motoras del cerebro. *Por Yavor Yalachkov, Jochen Kaiser y Marcus J. Naumer*

70 Alcoholismo
Se suele achacar a los alcohólicos hedonismo y falta de voluntad para liberarse de su dependencia. ¿Con fundamento? La neurobiología enseña que cualquiera puede volverse alcohólico, pero también que existen remedios para curarse. *Por Andreas Heinz*

75 Compra compulsiva
Ir de compras puede pasar de ser una necesidad o un placer ocasional a convertirse en un afán desmedido que requiere tratamiento. Sin embargo, los afectados no piden ayuda hasta que las deudas les ahogan o su relación de pareja pende de un hilo. *Por Astrid Müller*

TRATAMIENTOS

80 Cerebro transparente y educable
Las nuevas técnicas de neuroimagen permiten observar la actividad cerebral en tiempo real. Gracias a ello, los pacientes aprenden a corregir por sí solos los circuitos defectuosos de su encéfalo. *Por Heather Chapin y Sean Mackey*

86 La psicoterapia a distancia, más consolidada
El tratamiento en línea muestra sus ventajas en el terreno de la salud mental. *Por Robert Epstein*

90 Fármacos contra la conducta adictiva
El consumo habitual de drogas daña la flexibilidad cerebral. Los investigadores estudian cómo restablecer la plasticidad neuronal y así facilitar a los afectados el control de su comportamiento. *Por Michele Solis*

El sistema dopaminérgico en las adicciones

La dopamina es esencial en el aprendizaje mediado por recompensa y desempeña un papel fundamental en la adicción. El consumo crónico de drogas produce alteraciones en los mecanismos básicos del aprendizaje relacionados con la corteza prefrontal, la amígdala y el estriado

MARGARITA COROMINAS ROSO, CARLOS RONCERO ALONSO Y MIQUEL CASAS BRUGUÉ

ESTÍMULOS CONDICIONADOS
Los factores ambientales relacionados en tiempo y espacio con los efectos de la droga (luz, sonido, olor o entorno, entre otros) pueden convertirse en estímulos condicionados. Estos, por sí solos, podrán desencadenar el deseo irrefrenable de consumir.

Hasta no hace mucho, la adicción se consideraba un vicio. Se creía que el abandono del tabaquismo o del alcoholismo era una simple cuestión de fuerza de voluntad. Se culpabilizaba a la persona que bebía en exceso o que consumía otras drogas, comportamiento que debía interrumpir por sus propios medios. Por fortuna, esta concepción ya ha sido superada.

Merced a los espectaculares avances registrados en la investigación sobre los mecanismos neurobiológicos de la adicción, se entiende ahora que nos hallamos ante una enfermedad, y como tal, debe tratarse. La terapia farmacológica y psicológica permite que, en muchos casos, la persona afectada vuelva a llevar una vida normal.

La adicción se define como un conjunto de trastornos psíquicos caracterizados por una necesidad compulsiva de consumo de sustancias psicotropas con alto potencial de abuso y dependencia (las drogas). En la definición se incluye la realización de una conducta adictiva (como el juego patológico), que invade progresivamente todas las esferas de la vida del individuo (familia, amigos, relaciones sociales o trabajo). Al mismo tiempo, se produce un desinterés hacia actividades, experiencias y placeres alternativos que habían formado parte de la vida del individuo afectado.

En la vida diaria, cuando se habla de adicción, se piensa de inmediato en el consumo de alcohol, cocaína u otra droga. No suele repararse en un segundo grupo de conductas adictivas: juego patológico, compras compulsivas y adicción a la comida. A ello hemos de añadir un tercer grupo de conductas adictivas que están emergiendo, a saber, las asociadas al abuso de ordenadores, teléfonos inteligentes e Internet [*véase* «Adictos a las nuevas tecnologías», por Enrique Echeburúa, *en este mismo número*].

La adicción no se desarrolla tras un primer consumo, sino que es un proceso largo, que empieza por el uso social de la droga y pasa luego a una segunda etapa en la que se va perdiendo de forma progresiva el control sobre la droga o la conducta adictiva. Pero el uso social de la droga no desemboca, por sí solo, en una adicción. Para que esta se implante, deben confluir en el sujeto factores de vulnerabilidad previa, propia del individuo, y factores ambientales; al operar juntos, facilitarán el desarrollo del trastorno.

El sistema dopaminérgico constituye la principal estructura neurobiológica implicada en el fenómeno de la adicción. Prestaremos aquí especial atención a este sistema de neurotransmisión, así como a los aspectos emocionales y conductuales que caracterizan el proceso adictivo desde su insinuación hasta su consolidación.

Efecto dopaminérgico

Se sabía que todas las drogas de abuso convergían en un mecanismo neurobiológico común con intervención de los circuitos límbicos del cerebro. Forman esos circuitos las vías que desde el área tegmental ventral (ATV) se proyectan al núcleo accumbens (NAc). En los últimos años se han incorporado a la lista otras estructuras: amígdala, hipocampo, algunas regiones de la corteza prefrontal (CPF), estriado dorsal y sustancia negra. Algunas de estas regiones participan en los circuitos de memoria, lo que parece avalar la hipótesis que implica a la memoria emocional en el trastorno de la adicción.

Todas las drogas de abuso, consumidas de forma intensa, provocan un aumento de la liberación del neurotransmisor dopamina, sobre todo en el NAc, a pesar de su distinta estructura química y mecanismo de acción. La cocaína o la anfetamina, pertenecientes al grupo de los psicoestimulantes, ejercen el efecto dopaminérgico al actuar de manera directa sobre las sinapsis del NAc, mientras que el alcohol, los opiáceos o el cannabis producen un efecto dopaminérgico a través de mecanismos de acción indirectos. La anfetamina y la cocaína inhiben la eliminación de dopamina de las sinapsis y promueven la liberación de dopamina sináptica. La nicotina o los opiáceos actúan de manera indirecta: modifican el mecanismo de realimentación de las células dopaminérgicas y terminan por inducir un aumento de la actividad de dichas células. La nicotina promueve la transmisión excitadora del glutamato en el ATV, mientras que los opiáceos reducen la acción inhibidora del GABA sobre las neuronas dopaminérgicas.

Las sustancias adictivas se comportan igual que las recompensas naturales, trátese de comida, bebida o sexo; es decir, aumentan la liberación de dopamina en las regiones límbicas. Por esa razón, a una parte del sistema dopaminérgico se le conoce como sistema de la recompensa. Pero ¿cuál es la función de la dopamina liberada por las recompensas naturales y las drogas de abuso?

Se da por supuesto que el neurotransmisor en cuestión interviene en el procesamiento de

EN SÍNTESIS

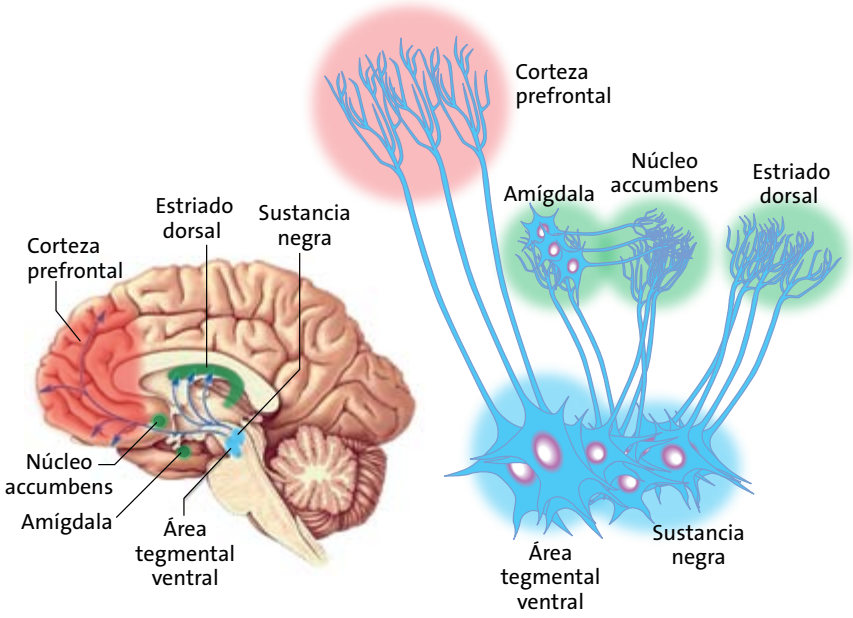
Cambios neuronales y de conducta

1 Todas las drogas de abuso causan un aumento de la actividad del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. Durante el consumo crónico se producen cambios neuroadaptativos y neuroplásticos, que modifican la estructura de ese sistema.

2 Los estímulos ambientales, relacionados en tiempo y espacio con la droga, pueden convertirse en estímulos condicionados que, más tarde y por sí solos, desencadenarán el deseo irrefrenable de consumo.

3 En la corteza prefrontal, los cambios neuronales inducidos por el consumo crónico producen hipofrontalidad, que compromete las capacidades emocionales y cognitivas de orden superior y, por tanto, la capacidad de controlar la conducta.

ISTOCKPHOTO / DWPHOTOS (*discoteca*); LAS DEMÁS ILUSTRACIONES DE ESTE ARTÍCULO: CORTESÍA DE MARGARITA COROMINAS ROSO, CARLOS RONCERO ALONSO Y MIQUEL CASAS BRUGUÉ



CAMINOS DE LA DOPAMINA
Las vías dopaminérgicas se proyectan desde la parte alta del tronco del encéfalo, del área tegmental ventral y la sustancia negra (*azul*), al núcleo accumbens, la amígdala, estriado dorsal (*verde*) y la corteza prefrontal (*rojo*).

información relacionada con la recompensa. En particular, la dopamina cumple dos funciones principales: facilitar el aprendizaje relacionado con la recompensa y favorecer el recuerdo del estímulo asociado a la recompensa.

En relación con la primera función, el neurotransmisor se libera en presencia de las recompensas primarias (comida o sexo) cuando el individuo está aprendiendo las circunstancias ambientales en las que se hallan y la conducta necesaria para conseguirlas. Una vez aprendida la respuesta más eficiente para obtener una recompensa, la dopamina deja de ser necesaria y, por tanto, no se segrega. Ahí reside la explicación de que las situaciones nuevas nos emocionen y motiven, pero pierdan interés cuando se han convertido en escenas familiares. Además, una gratificación primaria puede asociarse a un estímulo neutro que se presenta de manera simultánea. De ese modo, a través de un proceso de condicionamiento de tipo pavloviano, el estímulo neutro se transforma en un estímulo condicionado, el cual puede actuar como un sustituto parcial de la recompensa [*véase* «Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936)», por José María López Piñero; MENTE Y CEREBRO n.º 8, 2004]. A través de este proceso, los estímulos condicionados adquieren valor incentivo y pueden motivar la conducta.

La segunda función de la dopamina en relación con la recompensa se desarrolla en una etapa subsiguiente al aprendizaje. El neurotransmisor promueve el recuerdo del estímulo asociado a la recompensa y la información necesaria para ejecutar la respuesta adaptativa para conseguir dicho premio.

Durante las primeras fases de consumo de la droga, cuando el uso es de tipo social, la dopamina secretada facilita aprendizajes relacionados con el consumo. Pero existen diferencias fundamentales entre las drogas de abuso y las recompensas naturales, que explican el desarrollo del trastorno adictivo, es decir, que la conducta evolucione desde un consumo impulsivo inicial hasta el consumo compulsivo. Con las drogas, la liberación de dopamina en las sinapsis del sistema dopaminérgico es de mayor magnitud y duración que la que se produce en respuesta a una recompensa natural.

Otra diferencia importante entre las drogas adictivas y los estímulos naturales estriba en lo siguiente: con la reiteración de los estímulos naturales disminuye, hasta extinguirse, la liberación de dopamina. En cambio, el neurotransmisor se libera cada vez que se consume la droga adictiva. Aunque en los consumidores crónicos hace falta un aumento progresivo de la dosis, debido al fenómeno de la tolerancia, siempre que se administre una dosis suficiente, la dopamina continuará liberándose en las sinapsis.

Cambios en el cerebro

Durante el consumo crónico de drogas de abuso, sus efectos dopaminérgicos instan neuroadaptaciones, cambios en los circuitos del sistema de la recompensa. Poco a poco van modificando la estructura y la función del cerebro adicto, lo que repercute en la memoria emocional relacionada con el consumo.

Las primeras modificaciones neuroadaptativas se detectan en los receptores de la dopamina. Estas proteínas pertenecen a las familias D1 y D2. Los receptores de la familia D1 se alojan en la membrana de la neurona postsináptica, mientras que los receptores de la familia D2 se encuentran en la neurona presináptica (segregadora de dopamina) o en la postsináptica.

Los receptores D1 y D2 desempeñan funciones distintas. D1 es activador: excita la neurona postsináptica y permite que la información pase de la neurona presináptica a la postsináptica. Los receptores D2, inhibidores, limitan la liberación de dopamina y la activación de la vía neuronal correspondiente. El equilibrio entre las respectivas funciones de D1 y D2 posibilita el funcionamiento

correcto de la neurona. De producirse un desequilibrio en la cantidad relativa de los receptores o de alterarse su capacidad funcional, aparecerían trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Uno de los parámetros del sistema dopaminérgico más estudiados en la adicción es la expresión de receptores D2. Nora D. Volkow, directora del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas de Estados Unidos, ha aplicado la técnica de tomografía por emisión de positrones para detectar la densidad de receptores D2 que se expresan en el NAc y el estriado dorsal.

En el estudio sobre el consumo crónico de diversas sustancias adictivas (cocaína, alcohol y opiáceos) se ha observado una disminución de la expresión de receptores D2 en las estructuras cerebrales mencionadas. Tal reducción, muy estable en el tiempo, se presenta en pacientes adictos incluso después de casi un año de dejar de drogarse. Además, la caída de receptores D2 explica, en parte, la disminución de los efectos placenteros de la droga, además del síndrome de falta de energía y la anhedonia, asociados a la abstinencia.

La activación de los receptores de la familia D1 es crucial en la generación de modificaciones en la fisiología neuronal. La hiperestimulación de esos receptores, inducida por el consumo crónico de la droga, resulta también fundamental en el aprendizaje de las conductas desaptativas, propias de la adicción.

La activación de los receptores D1, alojados en la membrana de la neurona, se transmite hasta el núcleo celular a través de una cadena de segundos mensajeros intracelulares en una cascada de señalización intracelular (*véase la figura de la página 8*). En el núcleo se activa el factor de transcripción CREB. Dicha proteína promueve la transcripción de genes de expresión inmediata que determinan la síntesis de nuevas proteínas y otros procesos.

La expresión de algunos de estos genes se ha relacionado con una disminución de los efectos reforzantes de la droga. Se trata del fenómeno de tolerancia: a medida que repetimos los consumos de la droga, debe incrementarse la dosis para conseguir los mismos efectos. La concentración de algunas proteínas codificadas por los genes se mantiene elevada durante la abstinencia. Son las responsables de la sensación de malestar y disforia, que contribuye a la recaída.

Sin embargo, la expresión de otros genes controlados principalmente por el factor de transcripción deltaFosB se ha relacionado con la expresión de los receptores de glutamato GluR2 o con la inhibición de la expresión de dinorfina. Por ese mecanismo aumentan los efectos reforzantes y adictivos de las drogas. Ahora bien, el incremento de deltaFosB se normaliza de manera progresiva durante la abstinencia, por lo que este factor no puede ser responsable de los efectos a largo plazo de las drogas.

Neurotransmisión glutamatérgica

Si la dopamina es fundamental para el proceso de adquisición de la conducta de consumo de drogas, el glutamato lo es para el control de la conducta de búsqueda. Dicho neurotransmisor interacciona con la dopamina en el sistema nervioso central; ambos, glutamato y dopamina, operan de forma complementaria.

El glutamato interviene en la activación de mecanismos de plasticidad sináptica, potenciación a largo plazo (PLP) y depresión a largo plazo (DLP), en las estructuras del sistema de la recompensa, ATV, NAc, amígdala y CPF. La neuroplasticidad se desarrolla sobre un fondo de estimulación dopaminérgica, mediada por el aumento en la actividad de los receptores D1 que origina el consumo de la droga.

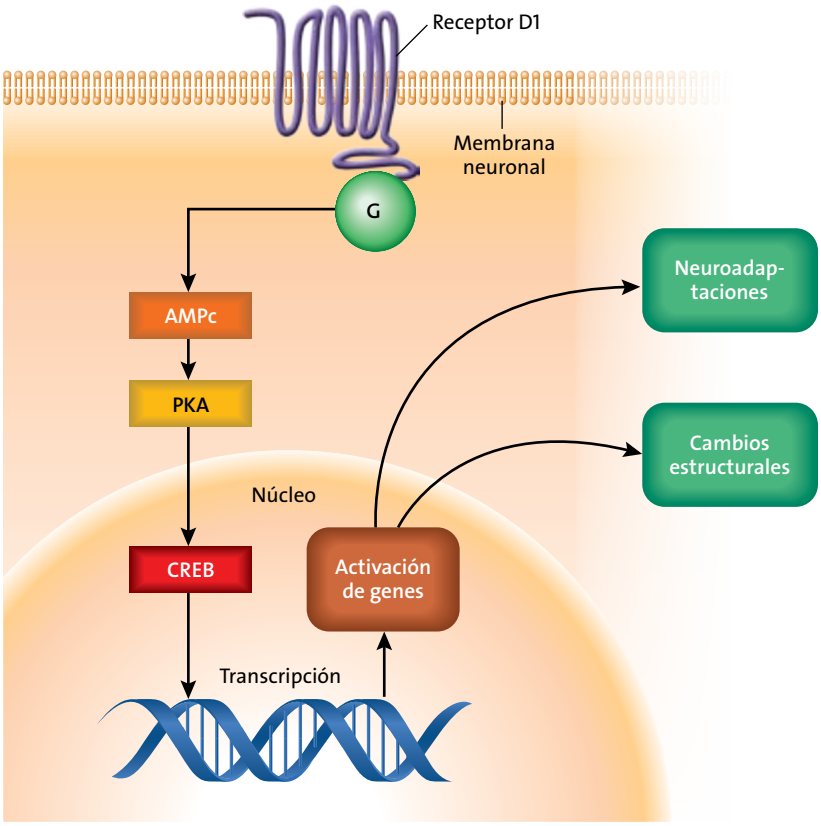
La activación de los mecanismos de PLP y DLP durante el uso crónico de drogas se acompaña de cambios estructurales en las sinapsis: aumento o disminución de las espinas y arborizaciones dendríticas a tenor de la intensidad de la estimulación y del tipo de receptores de glutamato estimulados.

El tipo de droga (estimulantes, alcohol u opiáceos) determina también los cambios neuroplásticos que se producen sobre las sinapsis de los circuitos de los sistemas dopaminérgicos. Estos cambios estructurales pueden ser muy estables en el tiempo y ejercer efectos duraderos sobre el control de la conducta de consumo.

El condicionamiento

Cuando un paciente acude a la consulta, suele explicar que, al aproximarse a ciertos ambientes que le recuerdan el consumo, siente un impulso intenso de consumir, que le cuesta mucho vencer. Los exfumadores saben por propia experiencia que el estar al lado de una persona que fuma constituye el detonante para su recaída. Amigos, lugares, sonidos y estímulos similares despiertan el deseo de la droga.

Los receptores dopaminérgicos se agrupan en dos grandes familias, D1 y D2. Los primeros cambios neuroadaptativos por el abuso de drogas se detectan en estas proteínas



RECEPTORES EXCITADORES
La activación del receptor D1, acoplado a la proteína G, pone en marcha una cadena de segundos mensajeros intracelulares (AMPc, PKA), que transmiten la información hasta el núcleo celular, donde la proteína CREB promueve la transcripción y activación de genes que cambian la estructura y la función del sistema nervioso. La hiperestimulación de estos receptores a causa del consumo crónico de la droga resulta clave en el aprendizaje de las conductas desaptativas, propias de la adicción.

¿Qué ocurre en el cerebro de una persona adicta cuando se encuentra con tales estímulos? A medida que el consumo se prolonga en el tiempo, los estímulos ambientales relacionados con los efectos de la droga (una luz, un sonido o un olor concretos) pueden convertirse en estímulos condicionados, que luego bastarán por sí solos para despertar el deseo. Grabados en la memoria del afectado, estos estímulos ponen en marcha la maquinaria neurobiológica, en la que dopamina y glutamato desempeñan funciones cruciales que, con frecuencia, acaban en una recaída.

Grabados en la memoria

Los cambios neuroplásticos que modifican la estructura de los circuitos de la recompensa almacenan información relacionada con el consumo. Los estímulos, las situaciones, los lugares y las emociones vinculados a la droga quedan grabados. Más adelante, cuando un adicto vuelve a toparse con uno de esos estímulos condicionados, el proceso de recuperación de la información almacenada en su memoria pone en marcha emociones que promueven comportamientos de búsqueda y consumo. En ese proceso interviene la dopamina.

En el año 2000, Retsuko Ito y sus colaboradores en la Universidad de Cambridge emprendieron un estudio con ratas sobre el entrenamiento en la autoadministración de cocaína. El programa de refuerzo que emplearon para su investigación incorporaba estímulos que después controlarían la conducta de autoadministración de los animales.

Enseñaron a las ratas a presionar una palanca repetidas veces, antes de obtener el refuerzo, la droga, que se administraba asociada a una luz. La iluminación terminó por convertirse en estímulo condicionado: por sí sola promovía la conducta de búsqueda de la droga. Al mismo tiempo, examinaron qué sucedía en el cerebro de los roedores.

Implantaron cánulas en el núcleo accumbens de los múridos para extraer muestras de la composición del líquido extracelular. Según comprobaron, la presentación inesperada de los estímulos asociados a la cocaína provocaba un aumento del 120 por ciento de los niveles de dopamina en el NAc. Este incremento de neurotransmisor desencadenaba la activación de los receptores D1, la inducción de genes y otros procesos mencionados, aunque siempre en relación con la información asociada a la droga.

Este proceso de aprendizaje por condicionamiento (asociación entre un estímulo neutro y el consumo) se da porque el NAc se halla conectado con la amígdala, en concreto con el núcleo basolateral, a través de proyecciones neuronales que aportan información de la amígdala al NAc. Este último recibe también información del hipocampo.

Las vías neuronales que desde la amígdala y el hipocampo se proyectan sobre el NAc y portan información emocional y del contexto, utilizan glutamato como neurotransmisor. En el núcleo accumbens confluyen con las vías que liberan dopamina. Durante el proceso de condicionamiento, la activación simultánea de los receptores de glutamato en las neuronas del NAc sobre un fondo de estimulación dopaminérgica provocado por la droga induce mecanismos de plasticidad sináptica, PLP y DLP, que acaban por modificar la estructura de las espinas y arborizaciones dendríticas del NAc. Estos cambios neuroplásticos, persistentes, contienen información emocional y contextual relacionada con el consumo. Por ello, la adicción es una enfermedad crónica, en la que el riesgo de recaída permanece toda la vida.

En los pacientes adictos, un estímulo puede desencadenar el impulso de consumo sin que el afectado sea consciente del agente causal. La falta

de consciencia va siempre ligada a una disminución del control sobre la situación, lo que facilita la recaída.

Alteraciones en la corteza prefrontal

Las vías dopaminérgicas se proyectan también sobre la corteza prefrontal. Durante el consumo crónico pueden producirse cambios en la actividad de dicha estructura, cruciales para el arraigo del trastorno adictivo. En las regiones prefrontales residen las capacidades ejecutivas, esenciales en nuestra vida. De ellas depende que seamos capaces de ser conscientes de nosotros mismos, de valorar los riesgos y posibilidades que hay a nuestro alrededor, de reflexionar antes de actuar, de decidir la actuación más conveniente en un momento dado y de llevarla adelante.

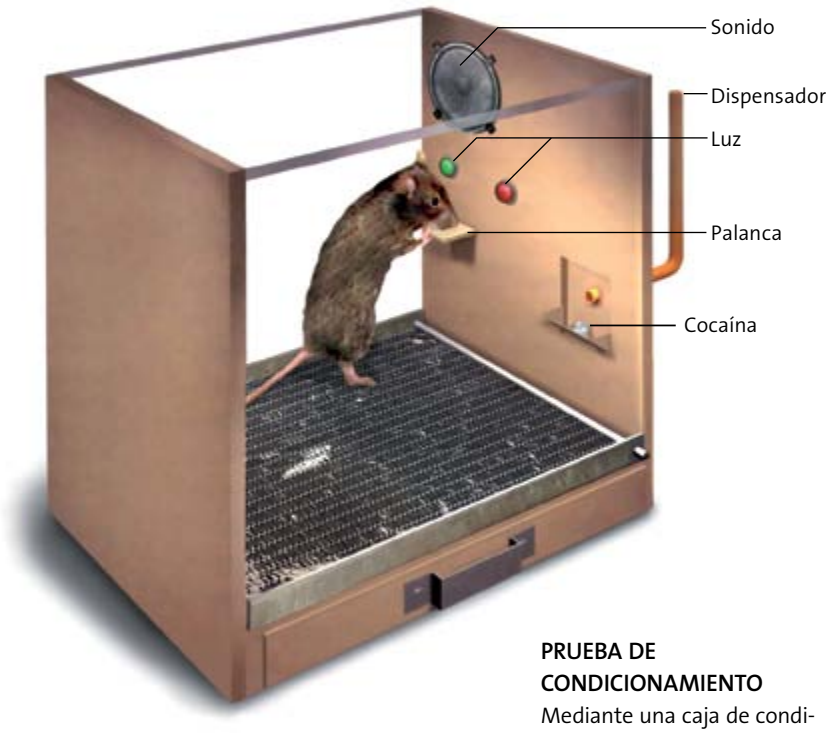
La corteza prefrontal interviene en la modificación de una conducta aprendida para cambiarla por otra mejor adaptada a un nuevo entorno. Participa en nuestras motivaciones. Estas son las capacidades propiamente humanas, que nos distinguen del resto de los animales. Pero el uso continuado de drogas altera la función de las regiones prefrontales. En concreto, puede provocar cambios neuroadaptativos que inducen un desequilibrio entre los receptores D1 y D2, favoreciendo la actividad del D1 por encima del D2. Se observa también la inducción de genes, como *deltaFosB*. Estos cambios neurobiológicos producen consecuencias sobre la capacidad funcional de la CPF, sobre todo en las regiones orbitales y mediales.

Por su parte, los cambios en la liberación de glutamato durante los episodios de consumo producen modificaciones persistentes en la estructura neuronal de la corteza prefrontal y contribuyen a sus alteraciones funcionales.

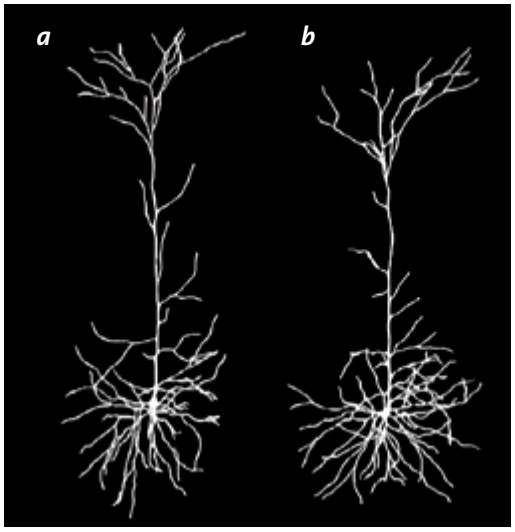
Las técnicas de neuroimagen funcional han aportado datos valiosos acerca de los cambios que se producen en la corteza prefrontal. Durante la abstinencia, después de consumos prolongados, se ha observado en humanos una disminución del metabolismo de las regiones prefrontales, fenómeno que implica una disminución de la capacidad funcional de las mismas. Esta merma afecta sobre todo al cingulado anterior o a la corteza orbitofrontal. La hipofuncionalidad del CPF durante la abstinencia dificulta la capacidad del adicto para tomar decisiones que le mantengan apartado de la droga y explica, en parte, el síndrome de abstinencia con las sensaciones de anhedonia y depresión.

Volkow y su equipo estudiaron la respuesta de la corteza prefrontal en adictos a la cocaína durante la abstinencia cuando se les administraba metilfenidato, una sustancia de características muy parecidas a la cocaína. Investigaron, a la par, la respuesta emocional de los pacientes en esta situación. El metilfenidato posee propiedades estimulantes; activa la función de las vías de la dopamina, pero no es adictivo.

Para abordar la respuesta del cerebro en estos sujetos se realizó una tomografía por emisión de positrones, comparando los resultados con los



PRUEBA DE CONDICIONAMIENTO
Mediante una caja de condicionamiento operante, los investigadores analizan la conducta de autoadministración en ratas. Los animales aprenden a apretar una palanca antes de obtener un refuerzo (droga), que en un segundo paso del ensayo se asocia a estímulos auditivos o visuales (estímulo condicionado). De este modo, el sonido o la luz acaban promoviendo por sí solos la búsqueda de la droga por parte de los roedores.



ALTERACIONES NEURONALES
El consumo crónico de drogas produce cambios estructurales de tipo físico en las sinapsis, según se ha podido observar en roedores. Mientras que la neurona de un animal al que, de forma reiterada, se le ha administrado anfetamina presenta una disminución en las arborizaciones de las dendritas y del axón (*a*), la neurona de un congénere no consumidor manifiesta un desarrollo sano (*b*).

obtenidos con un grupo control (*véase la figura de la página 10*). Se observó que el metilfenidato inducía mayor activación de las regiones orbitales y de la corteza prefrontal en los pacientes que en los controles, a la vez que los primeros experimentaban un intenso deseo de drogarse. Así pues, las mismas regiones que estaban hipoactivas durante la abstinencia, provocando malestar emocional, son las que más se activan cuando la persona adicta se sitúa frente a la droga y la toma. Esta hiperactivación de las regiones prefrontales provoca, en parte, la pérdida de control sobre la droga y la recaída en el consumo.

Dopamina y la formación de hábitos

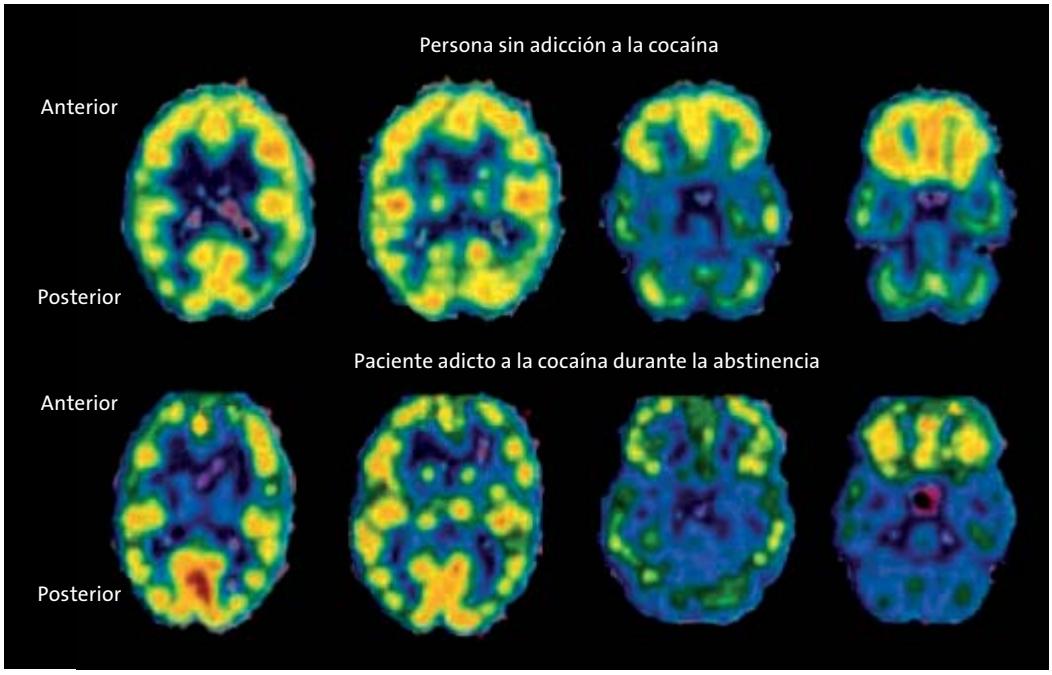
Las acciones voluntarias están gobernadas por la corteza prefrontal, que da las órdenes conscientes. Sin embargo, con el tiempo y el entrenamiento, las acciones voluntarias se transforman en habituales, ejecutadas por mecanismos de estímulo-respuesta convertidos en hábito. De esta manera, la conducta evoluciona desde un proceso declarativo y consciente, que implica las capacidades ejecutivas de la corteza prefrontal, a una conducta automática (hábito), que se ejecuta repetidamente.

En el momento en que la conducta automática deja de ser adaptativa, la corteza prefrontal irrumpe de nuevo y toma el control de la conducta, para desmontar la respuesta automática y permitir el aprendizaje de nuevos comportamientos.

La adicción, en sus fases iniciales, es una acción instrumental, motivada y dirigida hacia un objetivo claro: la obtención de placer, bienestar o euforia producidos por la droga. Con el tiempo, el consumo de drogas pasa a ser un hábito automático controlado por mecanismos de estímulo-respuesta. La disfunción de la corteza prefrontal (hipofrontalidad), permite que el hábito se consolide con mayor fuerza, sin la posibilidad de intervención de procesos conscientes.

La estructura neuronal esencial en el desarrollo de un hábito de conducta es el estriado dorsal, con la dopamina procedente de las vías neuronales de la sustancia negra como neurotransmisor clave. Existe una densa trama de conexiones directas e indirectas entre el núcleo accumbens, responsable de los efectos reforzantes de la droga, y el estriado dorsal, conexiones en las que corresponde a la dopamina un papel importante. Los efectos dopaminérgicos de las sustancias adictivas afectan, por ello, al NAc y al estriado dorsal. También los estímulos condicionados provocan un aumento de la liberación de dopamina en el estriado dorsal, lo que refleja la participación del neurotransmisor y de esta estructura neuronal en la adicción.

La tomografía por emisión de positrones ha permitido observar que, cuando pacientes adictos desintoxicados observan imágenes que les recuerdan el consumo, se produce un aumento de la liberación de dopamina en las regiones dorsales del estriado. Los pacientes experimentan deseos de



REDUCCIÓN DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL

Las neuroimágenes revelan una menor actividad en el cerebro de un paciente adicto a la cocaína y en proceso de desintoxicación en comparación con el de un sujeto sano. Los colores claros (*amarillos y naranjas*) indican actividad, mientras que los oscuros (*verdes y azules*) reflejan falta de ella. La disminución de actividad neuronal destaca sobre todo en las regiones cerebrales anteriores, donde se encuentra la corteza prefrontal, de la persona adicta.

consumo (*craving*), cuya intensidad corre pareja a la cuantía de dopamina en el estriado. Por tanto, la asociación entre la actividad dopaminérgica en el estriado dorsal y la presentación de estímulos relacionados con el consumo refleja el carácter automático del *craving* en la adicción.

El aumento en la liberación de dopamina en el estriado produce cambios neuroadaptativos que afectan al transportador de la dopamina, a genes de expresión inmediata como *c-fos* y al glutamato. En el estriado dorsal se han descrito procesos de potenciación y depresión a largo plazo, en los que intervienen tanto la activación de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas como los aferentes prefrontales glutamatérgicos.

En el estriado dorsal se requiere la activación de los receptores D1 para la inducción de PLP. Por su parte, la DLP reclama la activación simultánea de los receptores D1 y D2. A medida que avanza el consumo de drogas, parece que el papel de las proyecciones glutamatérgicas que se emiten desde la corteza y la amígdala sobre el NAc van perdiendo peso en favor de las proyecciones glutamatérgicas que arrancan de las regiones sensoriales y motoras corticales hacia el estriado dorsal. Estos cambios neuroplásticos contribuyen a la consolidación de la adicción.

El consumo de drogas produce alteraciones en los mecanismos de plasticidad sináptica que reorganizan los patrones de conectividad en el estriado dorsal. Los cambios operados dificultan la formación de nuevas conexiones y, por tanto, el aprendizaje de conductas adaptativas novedosas, además del olvido de las relacionadas con el consumo.

El proceso de formación de hábitos de conducta, con la puesta en marcha de los mecanismos que constituyen el sustrato neurobiológico de aprendizaje, resulta fundamental en todos los tipos de adicción. En el juego patológico, las compras compulsivas y otras adicciones no químicas, en las cuales no existen los efectos dopaminérgicos adicionales que la sustancia genera, el control de la conducta del adicto desempeña un papel determinante en la activación de los mecanismos neurobiológicos propios del aprendizaje motivacional y de hábitos. Además, los efectos de este tipo de aprendizajes, que forman parte de los mecanismos de memoria procedimental, contribuirían a explicar la resistencia a la extinción de las conductas adictivas.

Predisposición al consumo

De los individuos que entran en contacto con la droga o han apostado en alguna ocasión, solo unos pocos desarrollarán la adicción. Dependerá de la vulnerabilidad individual, a la que contribuyen factores biológicos y ambientales.

En 2007, un grupo de investigadores, dirigidos por Trevor Robbins, de la Universidad de Cambridge, describió en *Science* la importancia de los receptores D2 en la predisposición al consumo de cocaína. Abordaron el comportamiento de ratas Lister Hooded mediante una prueba conductual de retraso de la recompensa. Los animales más impulsivos elegían una recompensa, aunque pequeña, inmediata; los que no eran impulsivos, o lo eran menos, aguardaban para conseguir una gratificación mayor.

Cuando se estudió el cerebro de las ratas mediante técnicas de neuroimagen, se observó que las impulsivas presentaban menos receptores D2 en el núcleo accumbens que sus congéneres no impulsivos. Además, cuando se sometieron a una prueba de autoadministración de cocaína, las primeras consumieron más cocaína que las segundas.

De los resultados en animales se desprende que una diferencia biológica, genéticamente determinada, en relación con la presencia de más o menos receptores D2 en el núcleo accumbens puede predecir tanto el comportamiento (impulsividad) como el efecto reforzador de la cocaína (consumo).

Los datos de este estudio coinciden con observaciones clínicas anteriores. En este sentido, algunos autores hablan del síndrome de déficit de recompensa para referirse a un estado de ánimo depresivo, anhedónico y de falta de confort, frecuentemente verbalizado por los pacientes adictos. Tal estado de ánimo amplificaría el efecto reforzante de la droga, pues esta proporcionaría una sensación de bienestar que los afectados solo experimentan con la droga. El síndrome de déficit de recompensa se hallaría relacionado con un déficit de receptores D2.

Margarita Corominas Roso *trabaja en el departamento de psiquiatría del Hospital Universitario Valle de Hebrón de Barcelona.* ***Carlos Roncero Alonso*** *coordina el ambulatorio de drogodependencias del mismo hospital y es profesor de psiquiatría en la Universidad Autónoma de Barcelona.* ***Miquel Casas Brugué*** *es catedrático de psiquiatría de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe del Servicio de Psiquiatría del mismo centro hospitalario.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 35

Para saber más

Is there a common molecular pathway for addiction? E. J. Nestler en *Nature Neuroscience*, vol. 8, págs. 1445-1449, 2005.

Prefrontal cortex by methylphenidate in cocaine-addicted subjects but not in controls: Relevance to addiction. N. D. Volkow et al. en *The Journal of Neuroscience*, vol. 25, págs. 3932-3939, 2005.

The dopaminergic system and addictions. M. Corominas Roso, C. Roncero, E. Bruguera, M. Casas en *Revista de Neurología*, vol. 44, págs. 23-31, 2007.

Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. J. W. Dalley et al. en *Science*, vol. 315, págs. 1267-1270, 2007.

Sistema de recompensa

Cuando experimentamos felicidad, se activan unas áreas cerebrales que se comunican entre sí a través de determinados mensajeros químicos. Sin embargo, el refinado tejido neuronal que hace sentir bien puede también llevar a la desdicha

CLAUDIA CHRISTINE WOLF

EN SÍNTESIS

Emoción neuronal

1 El sistema de recompensa del cerebro se compone de diferentes circuitos que alcanzan numerosas áreas encefálicas.

2 Los «centros del placer» correspondientes se comunican entre sí, sobre todo a través del neurotransmisor dopamina y de opioides.

3 La ludopatía va de la mano de una disminución en la actividad del sistema dopaminérgico.

Una rata se agazapa en la jaula del laboratorio. De su cabeza emerge un fino alambre. El animal está unido a una fuente de corriente eléctrica a través de ese cable que envía impulsos a su cerebro. Completamente agotado, ya no come ni bebe; también ha dejado hace tiempo de cuidar de su prole. No es víctima de fuerzas externas malintencionadas: el propio roedor se autoadministra los impulsos eléctricos accionando una pequeña palanca.

Esta horripilante imagen es la que observaron James Olds y Peter Milner, de la Universidad McGill en Montreal, durante un experimento que ya forma parte de la historia de la neurociencia. A lo largo de la década de los cincuenta del siglo XX, surgieron las primeras pruebas de que el encéfalo albergaba una especie de centro del placer.

En los ensayos iniciales, los neurobiólogos se centraban en provocar movimientos musculares mediante la estimulación eléctrica del cerebro de modelos animales, pero Olds y Milner pretendían ir más allá: querían conocer si se podía influir en las conductas más complejas mediante los impulsos eléctricos.

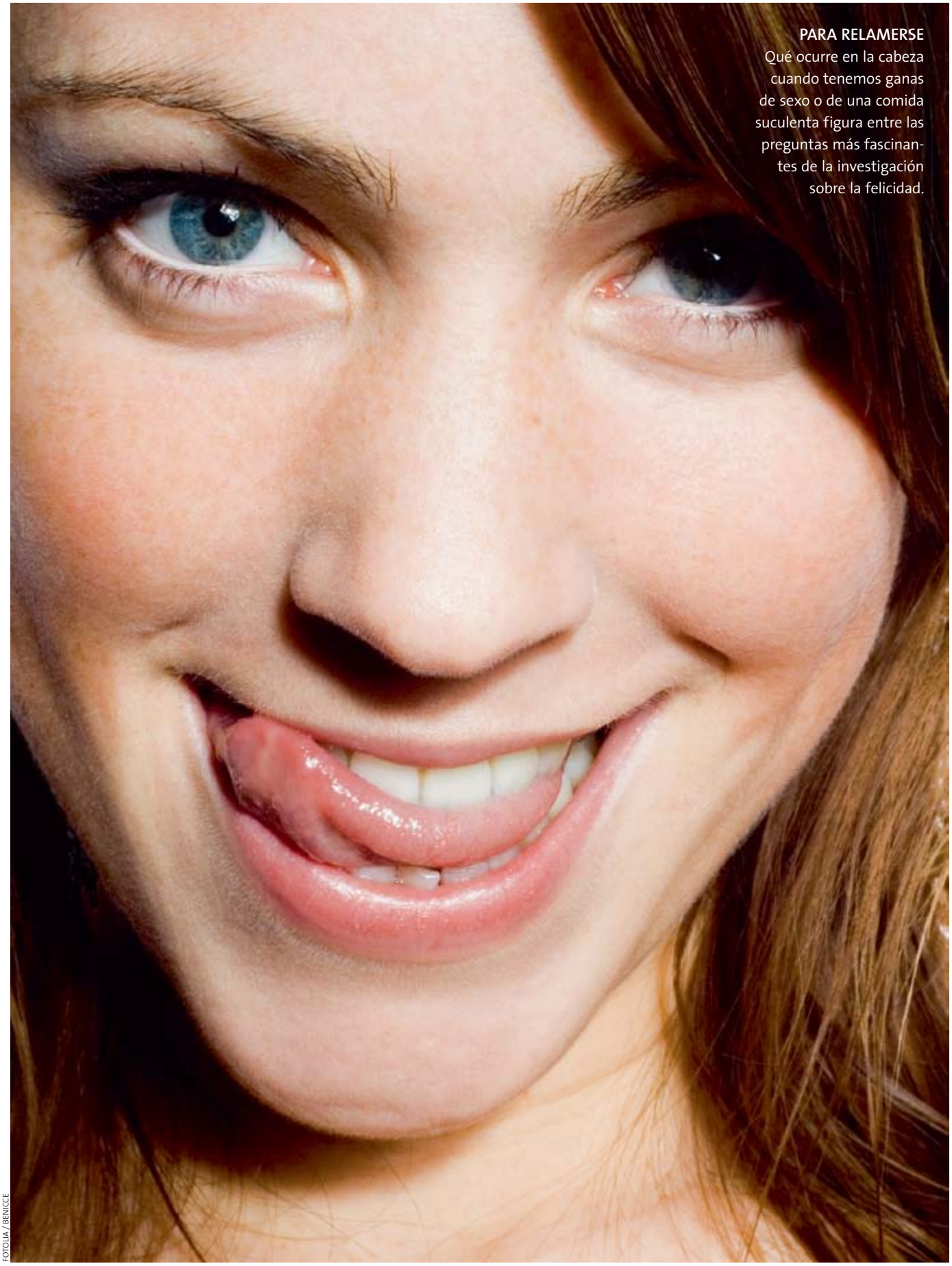
En efecto, los roedores aprendieron con rapidez a desarrollar ciertas acciones o a inhibirlas según si experimentaban ese estímulo como una recompensa o, por el contrario, como un castigo. La pareja de investigadores había descubierto un área cerebral cuya estimulación directa mediante electrodos provocaba a las ratas una sensación de bienestar más intensa que la que les ocasionaban los estímulos naturales (comida, agua o contactos sociales). Tras aprender a pulsar «la palanca de la felicidad», los múridos dejaban literalmente de lado todo lo demás y se aplicaban por sí mismos los impulsos eléctricos con una persistencia maníaca.

Ese descubrimiento fue el disparo de salida para la búsqueda de la fuente de la sensación de placer. En la actualidad, neuroinvestigadores y médicos saben que no existe un sistema de recompensa. Más bien se trata de una serie de áreas y conexiones nerviosas que contribuyen a proporcionar sensación de bienestar. No obstante, esta bendición puede tornarse en maldición cuando surgen problemas de abuso y dependencia.

La dopamina, elemento clave

Una estación de encendido central para los mecanismos neuronales que subyacen en este proceso es el núcleo accumbens, un grupo de neuronas situado en la parte inferior del prosencéfalo. Una importante función también la desempeña el septum, estructura membranosa de células gliales que se aloja entre ambos hemisferios cerebrales. Las ratas de Olds y Milner presionaban de forma especialmente apasionada la palanca cuando el electrodo de estimulación se encontraba en esta área.

Hoy por hoy, sabemos que tanto el núcleo accumbens como el septum forman parte de un extenso circuito de recompensa: el sistema do-



PARA RELAMERSE
Qué ocurre en la cabeza cuando tenemos ganas de sexo o de una comida suculenta figura entre las preguntas más fascinantes de la investigación sobre la felicidad.

FOTOLIA / BENICCE

EN BREVE

Tomografía por emisión de positrones

En esta técnica de neuroimagen se inyecta a los sujetos una sustancia radiactiva de marcado que emite positrones. Cuando una de estas partículas choca contra un electrón del propio cuerpo, se emiten dos fotones en sentidos opuestos. Numerosos detectores pequeños y en forma de anillo organizados alrededor del probando registran las partículas que llegan a ellos. Dado que las parejas de fotones se emiten a la vez, el ordenador registra la distribución de la sustancia radiactiva en el cerebro.

paminérgico. Las neuronas que participan en él emplean el mensajero químico dopamina para la transmisión de las señales en las sinapsis, de ahí su nombre.

Como actores principales actúan las células nerviosas del área tegmental ventral, en el mesencéfalo. Las neuronas mesocorticales alcanzan desde dicho punto diversas regiones de la corteza cerebral, mientras que las mesolímbicas estimulan principalmente al núcleo accumbens. Al sistema dopaminérgico se suma, además, la vía nigroestriada, la cual conecta la sustancia negra con el cuerpo estriado y cumple una destacada función en el control del movimiento. Las ramificaciones de una neurona dopaminérgica del sistema mesocorticolímbico alcanzan, en su conjunto, una longitud de unos 74 centímetros y poseen alrededor de 500.000 terminaciones sinápticas que activan otras células cerebrales. Pese a que ni un uno por ciento de todas las neuronas contiene dopamina, este mensajero químico difícilmente opera como la «hormona de la felicidad».

Las neuronas dopaminérgicas participan en el aprendizaje y en la memoria; también median en necesidades básicas, entre ellas, alimentarse. Gracias a estas células nerviosas, un niño que prueba por primera vez el chocolate encuentra gustoso su sabor dulce, incluso pide más para repetir la experiencia; en cambio, si muerde un trozo de ácido limón rehusará ese alimento en adelante [*véase* «Cuestión de gustos», por Angelika Bauer-Delto; Mente y cerebro n.º 44, 2013].

Tabaquismo

En un estudio de 2010, el equipo de Rudolf Stark de la Universidad de Giessen fijó su atención en la participación del sistema de recompensa en la adicción a la nicotina. Los investigadores registraron la actividad cerebral de los fumadores mediante tomografía por resonancia magnética funcional mientras estos observaban imágenes relacionadas con el insano hábito. ¿Provocarían las fotografías patrones de activación cerebral distintos? Así fue. Cuando los probandos veían imágenes de «estímulos iniciadores» (un cigarrillo encendido), incrementaba la actividad en partes de su sistema dopaminérgico, en concreto, en la corteza prefrontal o el cuerpo estriado. Por el contrario, los «estímulos finalizadores» (apagar un cigarrillo en el cenicero) desactivaban las áreas en cuestión.

(«Neural responses to begin- and end-stimuli of the smoking ritual in nonsmokers, nondeprived smokers, and deprived smokers». B. Stippekohl et al. en *Neuropsychopharmacology*, vol. 35, págs. 1209-1225, 2010).

Los investigadores evolutivos están convencidos de que, en el pasado, el sistema de recompensa dopaminérgico afianzó la supervivencia de los humanos. El equipo de Melanie Glocker y Norbert Sachser, de la Universidad de Münster, comprobó en 2009 que los rasgos infantiles que estimamos en especial tiernos (ojos grandes, cara redonda, frente alta) activan el núcleo accumbens en las personas adultas.

Mediante tomografía por resonancia magnética funcional, los científicos registraron la actividad cerebral de un grupo de mujeres que observaban caras de niño. Los resultados fueron reveladores: cuanto más se correspondían las imágenes al típico esquema de «niño para comérselo», más pronunciada aparecía la actividad en el núcleo accumbens. Al parecer se trata de una especie de mecanismo asistencial automático que garantiza que la descendencia reciba protección y cuidado.

A comienzos de los años setenta, más de 20 años después del descubrimiento del sistema dopaminérgico, Solomon Zinder, de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, y poco después John Hughes y Hans Kosterlitz, de la Universidad de Aberdeen, dieron con otra vía neuronal para la sensación de placer: el sistema opioide. A los péptidos opioides pertenece, entre otros, la endorfina.

La beta endorfina ejerce aquí un papel de suma importancia. Aparece en las neuronas del núcleo arqueado, una región central del hipotálamo. Sorprendentemente, las células nerviosas de esa parte del cerebro pueden activar el núcleo accumbens, el área tegmental ventral e incluso el septum (regiones también conectadas de manera directa con el sistema dopaminérgico).

Trabajo en equipo

Una prueba de la estrecha colaboración entre los sistemas dopaminérgico y opioide la ofreció en 1990 un equipo dirigido por Toni Shippenberg (1957-2012), del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas en Baltimore. Los farmacólogos administraron a las ratas péptidos opioides de diferentes tipos, lo que con frecuencia llevó aparejado un aumento en la emisión de dopamina en el núcleo accumbens.

Por su parte, el grupo de Thomas Tölle, de la Universidad Técnica en Múnich, proporcionó una demostración indirecta de que los péptidos opioides que produce el propio cuerpo pueden

provocar estados de embriaguez. Los científicos seguían la pista a la euforia del corredor (júbilo repentino que permite a los atletas olvidarse de que están cansados, de manera que se sienten capaces de correr casi eternamente).

Para su ensayo, inyectaron a los deportistas una sustancia marcadora radiactiva que se acoplaba a los mismos sitios de unión de los opioides. Con ayuda de la tomografía por emisión de positrones visualizaron los lugares de acoplamiento de la sustancia en el cerebro de los participantes antes y después de que estos realizaran una carrera de entrenamiento de dos horas. Tras el ejercicio, el encéfalo presentaba menos sustancia radiactiva acoplada que antes. Esta relación inversa indicaba que durante la actividad física se multiplicó la liberación de péptidos opioides que desplazaron al radiofármaco de los puntos de unión.

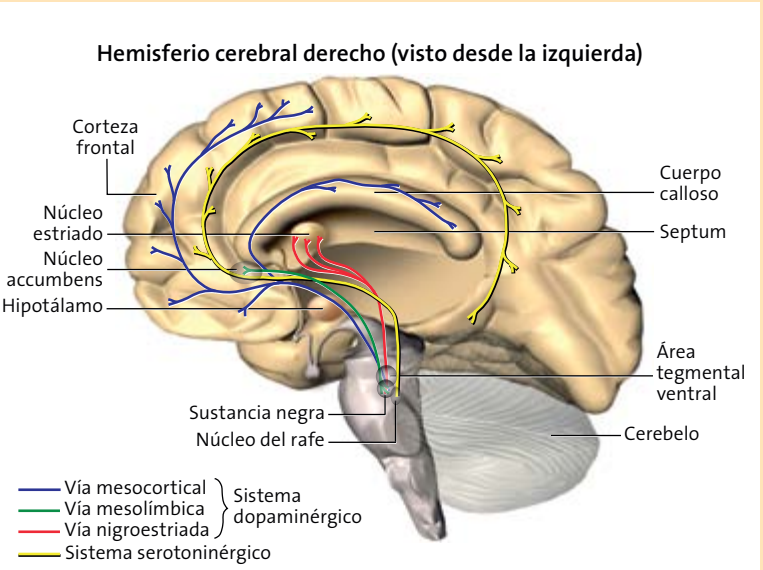
Los opioides mitigan el dolor. Un efecto que ya conocían los antiguos griegos. A partir del jugo de la adormidera obtenían opio, el cual empleaban como medicina (probablemente, la droga más antigua del mundo). Hoy en día, se diferencia entre los opioides producidos por el propio cuerpo (endógenos) y los suministrados desde el exterior (exógenos). A este último grupo pertenecen el opio, la heroína y la morfina. Dichas sustancias activan los mismos circuitos cerebrales que los opioides, mas comportan una desventaja decisiva: provocan dependencia con rapidez, ya que su efecto resulta más fuerte que el de las sustancias endógenas. A pesar de todo, no podemos imaginarnos por ahora una medicina del dolor que prescinda de los opioides exógenos.

El sistema de recompensa incluye, junto a los sistemas dopaminérgico y opioide, un circuito más. Los investigadores suponían ya en los años setenta del siglo XX que el neurotransmisor serotonina intervenía en las emociones positivas, o en su caso, cuando estas escaseaban. De hecho, las personas con depresión presentan con frecuencia un déficit de dicho mensajero químico, circunstancia que los medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se encargan de solventar. Estos fármacos incrementan los niveles extracelulares de serotonina, de manera que aumenta la cantidad del neurotransmisor en la hendidura sináptica. Ello suele elevar el estado de ánimo del afectado.

A pesar de que este transmisor no se cuenta habitualmente como uno de los «mensajeros de la felicidad», al menos existen conexiones entre aquellas vías que parten del núcleo del rafe en el mesencéfalo y que abastecen de serotonina al cerebro y al sistema dopaminérgico. Por ello apenas es posible asignar claramente funciones separadas unas de otras a cada una de las partes integrantes de la química cerebral.

Resulta harto probable que otras sustancias contribuyan a que los humanos experimentemos felicidad. Después de todo, las sensaciones agradables y de satisfacción no se limitan a la comida y al sexo. Una recompensa puede ser todo aquello por cuya consecución invertimos tiempo y esfuerzo. Algunas formas de comportamiento pueden producir incluso (de forma parecida a los estupefacientes) una verdadera adicción cuando «sobreactivan» las vías neuronales.

Igual que sucede en el abuso de las drogas, el síntoma principal de una dependencia no aso-



Las vías principales

Las células nerviosas de la parte inferior del mesencéfalo median en las sensaciones de felicidad a través de cuatro vías neuronales. La ruta mesocortical (*azul*), que parte del área tegmental ventral, activa sobre todo la corteza frontal, área importante para la motivación y las reacciones emocionales. Un mal funcionamiento de este sistema puede conducir a las psicosis. Las neuronas mesolímbicas (*verde*) estimulan sobre todo el núcleo accumbens, centro de conexión del sistema dopaminérgico. La vía nigroestriada (*rojo*), que conecta la sustancia negra con el cuerpo estriado, interviene en la conducta motora. Desde el núcleo del rafe parten rutas hacia la corteza cerebral que abastecen del neurotransmisor serotonina.

GEHIRN UND GEIST / MEGANIM

Quien bien quiere, tarde olvida

El equipo de Lucy Brown, de la facultad de medicina Albert Einstein de Nueva York, localizó a parejas de casados que, tras años de convivencia, afirmaban estar aún enamorados el uno del otro. Mostraron a los participantes fotografías de sus respectivos cónyuges, de amigos y de desconocidos mientras registraban la actividad de su cerebro mediante resonancia magnética funcional: solo la imagen de la persona amada produjo una fuerte actividad del sistema dopaminérgico.

(«Neural correlates of long-term intense romantic love». B. P. Acevedo et al. en *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, vol. 7, n.º 2, febrero de 2012)

ciada a sustancias es el fuerte deseo de satisfacción. Las ratas del laboratorio de Old y Milners sufrieron un problema comparable: eran adictas a presionar la palanca que activaba parte de su sistema de recompensa.

En lo que respecta a las personas, la lista de posibles adicciones conductuales es larga. Entre las más destacadas se encuentran la ludopatía, la adicción a las compras, a la comida o al ordenador. Una persona sufre dependencia si no puede controlar su conducta a pesar de conocer las consecuencias de su acción y sufrirlas. Por lo general, los afectados no consiguen liberarse de sus dependencias por sí solos.

La ludopatía, en el punto de mira

Una de las dependencias conductuales más conocida es la adicción al juego. Al igual que los drogodependientes, los afectados viven con un permanente anhelo por la «sustancia». Los ludópatas sienten un impulso incontrolable por el juego. Se endeudan y desatienden a la familia, a los amigos y a su trabajo; siempre confían en que la suerte les sonreirá pronto.

Christian Büchel, de la Clínica Universitaria Hamburgo-Eppendorf, ha hallado una posible explicación a la pregunta de por qué los ludópatas recaen una y otra vez: su sistema dopaminérgico reacciona con debilidad a los estímulos de recompensa. Junto a sus colegas, este médico registró mediante tomógrafo de espín nuclear la actividad cerebral de 12 jugadores patológicos y de otras tantas personas sanas mientras llevaban a cabo un sencillo test. La tarea consistía en elegir una de entre dos cartas presionando una tecla. Por un naipe rojo, el participante ganaba un euro; por uno negro, perdía uno. Todos los sujetos mostraron durante el juego un incremento en la actividad del sistema dopaminérgico. Aun así, los probandos con ludopatía presentaban una excitación menor que la media. Además, su respuesta neuronal resultaba tanto más débil cuanto más se les instaba a jugar.

Los investigadores refieren que la baja actividad crónica del sistema dopaminérgico de los afectados vuelve una y otra vez a empujarles a los juegos de azar, un mecanismo que parece influir en otras dependencias. Ello explicaría por qué las personas que han caído en una adicción se vuelven fácilmente dependientes de otras drogas o formas de conducta y buscan un «sustitutivo de la droga» cuando están en un tratamiento de desintoxicación.

Esos resultados corroboran, asimismo, la suposición de que algunos individuos poseen una predisposición genética a la adicción. Sin embargo, esta característica no comporta por sí misma el problema de la adicción; deben concurrir otros factores, como una situación social desfavorable o un golpe duro del destino. Una convivencia íntegra, la satisfacción laboral o la pasión por una afición fomentan una vida libre de adicciones.

El deporte puede prevenir el riesgo de adicción. En un estudio de 2002, el equipo de Bruce Kirkcaldy, director del Centro Internacional para el Estudio de Salud Ocupacional y Mental en Düsseldorf, halló que los deportistas habituales son, por lo general, más seguros de sí mismos y padecen menos problemas sociales o molestias corporales que las personas que no practican una actividad física. El deporte activa el sistema opioide del cerebro, por lo que si se utiliza como remedio terapéutico puede facilitar la curación de individuos con trastornos de adicción: el ejercicio les proporciona una suerte de «embriaguez sin drogas».

Tan complejos como los circuitos de recompensa del cerebro resultan los estímulos que los activan: la euforia al cruzar la línea de meta, la alegría tras aprobar un examen o el hormigueo ante una cita romántica. Todos estos momentos activan los centros cerebrales de la felicidad. Aún deberá pasar mucho tiempo hasta que sus secretos nos sean revelados por completo.

Claudia Christine Wolf *es bióloga y redactora de* Gehirn und Geist, *edición alemana de* Mente y cerebro.

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 61

Para saber más

Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. J. Reuter et al. en *Nature Neuroscience*, vol. 8, págs. 147-148, enero de 2005.

The runner's high: Opioidergic mechanisms in the human brain. H. Boecker et al. en *Cerebral Cortex*, vol. 18, págs. 2523-2531, 2008.

Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse. C. Gianoulakis en *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 9, págs. 999-1015, agosto de 2009.

Baby schema modulates the brain reward system in nulliparous women. M. Glocker et al. en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 106, págs. 9115-9119, 2009.

Dopaminergic reward system: A short integrative review. O. Arias-Carrión et al. en *International Archives of Medicine*, vol. 3, artículo 24, octubre de 2010.

Reward and the serotonergic system. G. S. Kranz et al. en *Neuroscience*, vol. 166, págs. 1023-1035, abril de 2010.

La trampa de la adicción. C. Lüscher en *Mente y cerebro*, n.º 48, mayo de 2011.

¿Quieres compartir tu pasión por la ciencia, la innovación y el conocimiento? Obsequia nuestras publicaciones a través de la página web

1. Elige tu regalo (suscripciones, revistas, libros...).
2. Personaliza tu mensaje de felicitación.
3. Nosotros nos encargamos de que el destinatario reciba puntualmente tu obsequio y una tarjeta de felicitación a su nombre.

investigacionyciencia.es/regalos

CORTESÍA DE CHRISTIAN LÜSCHER

La trampa de la adicción

Drogas como la cocaína y la heroína bloquean, a través de mecanismos neuronales de aprendizaje, la capacidad de tomar decisiones con conocimiento de causa. ¿Qué ocurre en las neuronas?

CHRISTIAN LÜSCHER

IDILIO ENGAÑOSO
La imagen muestra una apacible casa de campo en Berna Alta tras la cosecha del heno. Para las personas adictas a la cocaína significa algo más: la contemplación de las bolsas de plástico blancas puede acelerar su frecuencia cardiaca y desencadenar en ellos un deseo incontrolable de consumir droga.

Contemple por un momento el paisaje que se muestra en estas páginas. Apacible, ¿cierto? Incluso puede que le resulte relajante. No obstante, las personas adictas a la cocaína reaccionan de otra manera frente a la misma instantánea: se les acelera el pulso, sus manos se humedecen y experimentan un ansia insaciable de droga. Dicho efecto lo observó el investigador en drogadicción Daniele Zullino, del Hospital Universitario de Ginebra, en varios de sus pacientes al mostrarles la imagen.

La explicación del ensayo es sencilla: las bolsas blancas de plástico llenas de heno recuerdan a los afectados el envoltorio usual de la cocaína. En múltiples ocasiones bastan tales imágenes para despertar un deseo poderoso de droga, incluso a veces para provocar una recaída.

El experimento pone sobre el tapete el problema básico de la adicción: ciertas asociaciones con el consumo de droga pueden llevar a una pérdida de control y, con ello, a un consumo forzoso. A menudo, la asociación se halla tan arraigada que ni siquiera el sujeto adicto la percibe. En Europa,

EN SÍNTESIS

Una enfermedad cerebral

1 Los mecanismos biológicos de aprendizaje hacen que se automatice el consumo de una sustancia o una conducta en los drogodependientes.

2 Drogas como la cocaína o la heroína modifican ciertos receptores de glutamato en el mesencéfalo. Se pone en marcha una cascada de señales cuyo final culmina en la enfermedad adictiva.

3 La activación de los receptores metabotrópicos de glutamato impide la plasticidad sináptica mediada por las drogas y, con ello, quizá también la aparición de la adicción. Es posible que los tratamientos futuros actúen sobre esta diana.

Siguientes pasos

Los investigadores pretenden desarrollar modelos animales optimizados, de manera que representen el proceso de la adicción de forma más completa, además de ser accesibles a técnicas genéticas, moleculares y de biología celular. Los nuevos métodos —como los canales iónicos que se activan por la luz y que pueden introducirse de manera selectiva en las neuronas del sistema de recompensa cerebral— deberían facilitar mediante dichos modelos una verificación más fiable de las hipótesis.

37 millones de personas sufren dependencia de alguna sustancia; las drogas más habituales son la nicotina, el alcohol, la cocaína y la heroína. A ellos hay que sumar los millones de adictos al juego o a la comida. Desde el punto de vista clínico, todos comparten una característica: la pérdida de control. A pesar de la repercusión negativa, las personas afectadas prefieren el consumo de una sustancia o un determinado comportamiento a cualquier otra actividad. Una curación completa es por ahora difícil, afirmación que, por otro lado, denota una clara misión para la neurobiología experimental, puesto que la adicción representa una enfermedad del cerebro.

En los diez últimos años, los neurobiólogos han descubierto algunos procesos corporales que explican el trastorno. Hoy sabemos que la activación excesiva de una pequeña parte del mesencéfalo puede ocasionar la adicción: el área tegmental ventral. Experimentos como el descrito al inicio del artículo, además de investigaciones con animales, indican que la adicción se genera a través de un aprendizaje patológico en el que el área tegmental ventral desempeña una función capital.

Para entender el fenómeno de la adicción, hay que ocuparse primero de una cuestión esencial: ¿qué ocurre cuando la persona toma decisiones soberanas? Dicha facultad aparece muy limitada entre los adictos. Los humanos y los animales poseen dos sistemas complementarios de toma de decisiones que se asientan en lugares anatómicos diferentes del cerebro según la decisión sea planeada o automática.

La decisión sopesada persigue obtener el mejor resultado. Para ello exige comparar diversas opciones, proceso que a su vez requiere tiempo. Se trata de un procedimiento muy flexible; según las circunstancias, pueden tomarse decisiones diferentes.

En una decisión automática, en cambio, el estímulo lleva de inmediato a una reacción, con la ventaja de que las acciones discurren de forma inconsciente. Ello permite dirigir al mismo tiempo la atención hacia otras actividades (como cuando se conduce un vehículo mientras se conversa con el copiloto).

Diferencias entre dependencia y adicción

En el lenguaje coloquial se usan, de manera indistinta, los términos «dependencia» y «adicción». Sin embargo, desde el punto de vista neurobiológico, deben diferenciarse.

La dependencia se define como la aparición de un síndrome de abstinencia en cuanto deja de administrarse la sustancia tóxica. El síndrome de abstinencia resulta muy acusado en el caso de la heroína y otros opiáceos, puesto que aparece horas después de la última dosis. La dependencia puede tratarse con éxito a través de un programa de desintoxicación.

La adicción, por el contrario, designa un estado persistente en el que, a pesar de toda la repercusión negativa, se consume la sustancia o se adopta una determinada conducta. Esto también significa que, tras una desintoxicación satisfactoria, la persona deja de ser dependiente, pero sigue siendo adicta. En cuanto vuelve a tomar la droga, pierde de nuevo el control en muy poco tiempo.

Mientras algunas drogas, como los opiáceos (la heroína, entre otras), crean una dependencia rapidísima, no todas las personas dependientes son en absoluto adictas. En el caso de los opiáceos, la adicción se da en un porcentaje reducido de consumidores; de hecho, con la droga más adictiva, la cocaína, solo una quinta parte cumple los criterios diagnósticos de adicción. Lo mismo ocurre con comportamientos y acciones como los juegos de azar. Según los estudios epidemiológicos, la ludopatía afecta a menos de un uno por ciento de las personas que han jugado alguna vez en su vida. La inmensa mayoría de los individuos puede acudir sin temor al casino, ya que podrá abandonarlo sin problemas.

La diferencia entre adicción y dependencia, además de la observación de que, incluso tras una exposición repetida, solo una minoría pierde el control de su conducta, ha llevado a plantear dos preguntas fundamentales en la investigación moderna de la adicción: ¿sobre qué estructuras cerebrales actúan las drogas?; ¿qué alteraciones producen allí? También debe averiguarse en qué grado se diferencian las alteraciones entre las personas que realmente padecen adicción.

Los tres caminos hacia la adicción

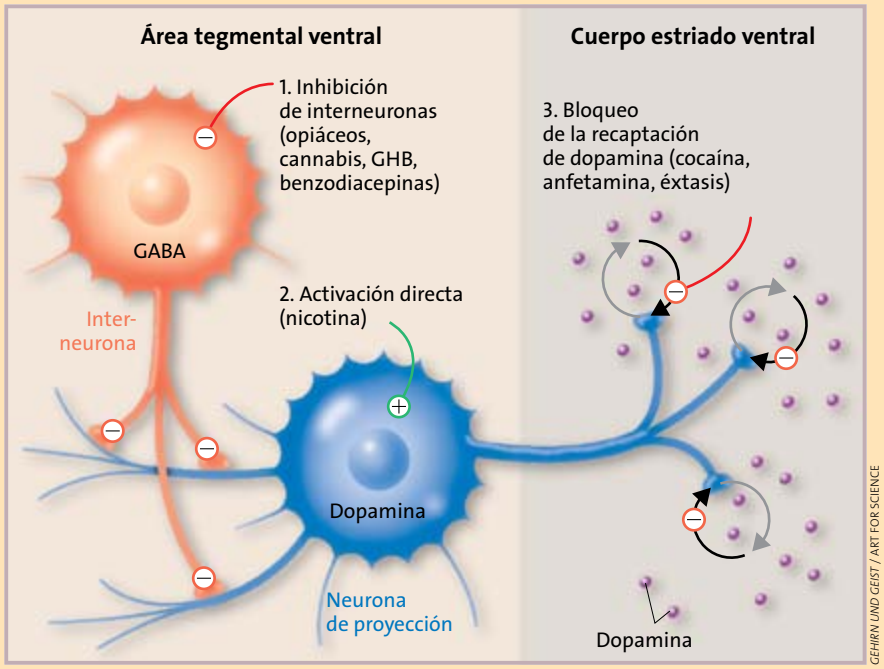
El área tegmental ventral del mesencéfalo es una acumulación de cuerpos de células nerviosas (núcleo nervioso) con dos tipos de neuronas: por un lado, las neuronas de proyección liberan el neurotransmisor dopamina hacia la porción ventral del estriado (en concreto, al núcleo accumbens) y hacia la corteza prefrontal. Las interneuronas, por su parte, descargan el transmisor inhibidor GABA al área tegmental ventral y frenan así la actividad de las neuronas de proyección. Todas las drogas adictivas incrementan las cifras de dopamina del núcleo accumbens (las bases moleculares se han descubierto en los últimos años con ratones genéticamente modificados). Hoy, los investigadores diferencian tres mecanismos principales:

1) Algunas drogas inhiben las interneuronas y potencian, con ello, la actividad de las neuronas dopaminérgicas. A este grupo pertenecen los opiáceos, el cannabis, el gammahidroxibutirato (GHB) y, probablemente, las benzodiacepinas, aunque en estas últimas todavía falta la comprobación experimental.

2) La nicotina activa directamente las neuronas dopaminérgicas a través de los receptores de acetilcolina a4b2. Uwe Maskos, del Instituto Pasteur de París, comprobó que ratones que carecían de la subunidad b2 del receptor no manifestaban interés alguno por la nicotina que se les ofrecía. En cambio, al restaurar la subunidad b2 en las células nerviosas del área tegmental ventral de los múridos, estos empezaron a consumir la nicotina que se les daba.

3) La cocaína, la anfetamina y el éxtasis modifican el transportador de dopamina que vuelve a captar la dopamina liberada en el espacio sináptico entre dos neuronas, de manera que bloquean el proceso normal. Las anfetaminas penetran hasta el interior de la célula nerviosa, donde impiden que las vesículas sinápticas se llenen de dopamina. De esta manera, se eleva la concentración de dopamina dentro de la neurona y se invierte en última instancia el sentido de transporte de dicho neurotransmisor: la célula absorbe menos dopamina y libera más hacia la sinapsis. Como las anfetaminas, el éxtasis entra dentro de la célula, con lo que destruye las neuronas, a diferencia de la cocaína.

Las drogas como la dietilamina del ácido lisérgico (LSD) no aumentan, sin embargo, los niveles de dopamina; por este motivo, tampoco producen adicción.



Los experimentos conductuales con múridos revelan que las drogas causantes de adicción conectan entre sí los dos sistemas con una consecuencia: la automatización de la conducta. El sujeto no decide de manera voluntaria sobre el consumo de la droga, sino que se ve obligado a consumirla. Para validar tal hipótesis, David Belin, del Laboratorio Barry Everitts de la Universidad de Cambridge, seccionó las vías nerviosas que comunican entre sí los dos sistemas decisorios del cerebro en ratas cocainómanas. Acto seguido, los animales desplegaron mucho menos interés por el polvo blanco. En breve, se interrumpió la automatización del consumo.

En 2001, Mark Ungless, del Laboratorio de Antonello Bonci, y Robert Malenka, de la Universidad de California en San Francisco, desarrollaron una observación trascendente: una sola dosis de cocaína refuerza determinadas sinapsis del área tegmental ventral. Dicho efecto, de varios días de duración, se halla mediado por iones de calcio que entran en la célula a través de los receptores NMDA (receptores ionotrópicos del neurotransmisor glutamato). El aumento de la concentración de

CORTESÍA DE CHRISTIAN LÜSCHER

ENSAYO CONDUCTUAL EN RATONES

Se introduce el ratón en una jaula con dos ambientes. Se graba al animal con una videocámara durante 15 minutos. Tras administrarle cocaína, se aprecia una preferencia del múrido por el lado del habitáculo en el que se le inyectó la droga (en este caso, el izquierdo). En la imagen inferior aparece el recorrido del ratón.

calcio pone en marcha una cascada de reacciones bioquímicas, cuya consecuencia es la modificación de otro tipo de receptores de glutamato, los receptores AMPA.

Mecanismo de aprendizaje fatal

Entre tanto, algunos grupos han confirmado dicha observación; incluso con otras drogas adictivas. Estas sustancias modifican los lugares de contacto entre las células nerviosas del cerebro. Los neuroinvestigadores hablan de plasticidad sináptica, un proceso neuronal que se desarrolla siempre que aprendemos.

En nuestro laboratorio de Ginebra tratamos de seguir la pista al mecanismo molecular que genera la adicción. Camilla Bellone se centró en los receptores de glutamato de tipo AMPA. De este modo comprobó que la síntesis de tales receptores experimentan cambios sustanciales cuando se potencia la transmisión de la señal: en lugar de contener una subunidad GluR2 y otra GluR1, solo contienen subunidades GluR1.

Este juego de variaciones afecta por partida doble en la función de la sinapsis. Los receptores reaccionan entonces con más sensibilidad —en consecuencia, la respuesta neuronal se potencia— y, además, siguen mostrándose permeables a los iones de calcio, los cuales no solo actúan como neurotransmisores para la plasticidad sináptica, sino que regulan otras muchas funciones esenciales de la neurona.

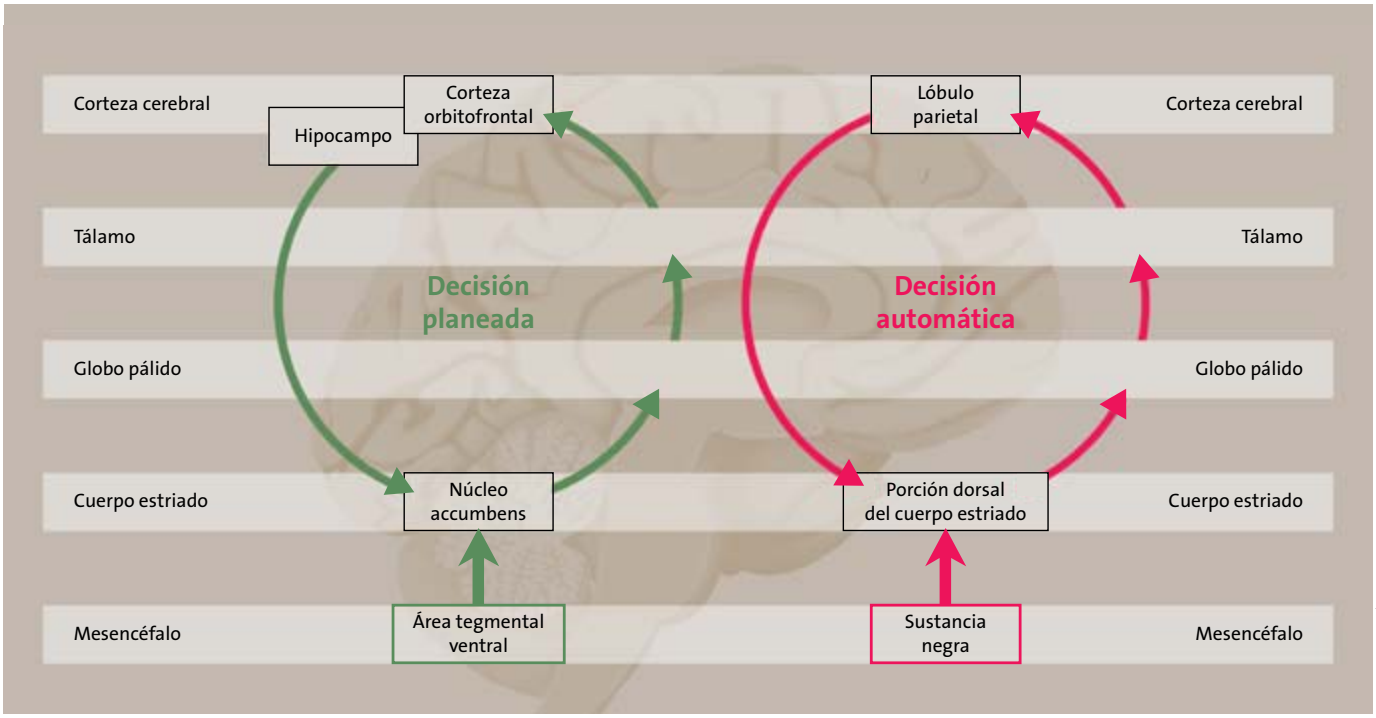
Manuel Mameli, otro colaborador, investigó la posibilidad de revertir la plasticidad producida por las drogas. Aisló cortes finos de cerebro de ratón en placas de Petri y comprobó, a través de mediciones eléctricas, que se necesita para ello otro tipo de receptores de glutamato, los metabotrópicos. A los pocos minutos de su activación, se producen nuevos receptores AMPA que contienen GluR2 y se incorporan a la sinapsis. En otros experimentos, Mameli comprobó que el mecanismo ocurre en cortes cerebrales y en ratones vivos.

Los receptores metabotrópicos de glutamato representan, pues, una especie de sistema defensivo contra la adicción, lo que explicaría por qué un pequeño porcentaje de todos los consumidores de drogas sufren una adicción clínica: es posible que estas personas presenten una vulnerabilidad especial debido a que sus receptores metabotrópicos se activen con dificultad.

La plasticidad originada por las drogas no se limita al área tegmental ventral, también se presenta en la corteza cerebral o en el núcleo accumbens, ambos conectados directamente con el área tegmental ventral. Para que ocurra esta modificación cerebral en una rata, debe administrarse de forma repetida la droga durante al menos una semana, a diferencia del efecto único característico en los receptores de glutamato NMDA del área tegmental ventral.

Esta secuencia temporal lleva a pensar que las distintas formas de plasticidad inducidas por las sustancias tóxicas se relacionan entre sí, de tal manera que suman juntas una reacción en cadena. Las modificaciones sinápticas del área tegmental ventral podrían, con el tiempo, determinar cambios en las neuronas del núcleo accumbens. Solo entonces, la toma de decisiones pasaría al modo automático que llevaría a una conducta compulsiva.

Con el fin de comprobar dichos supuestos pueden efectuarse pruebas conductuales en ratones; no obstante, la complejidad de la adicción no puede simularse en toda su extensión en este tipo de modelos experimentales. Por ese motivo, los investigadores se concentran en algunos aspectos como la activación de la conducta adictiva a través de los contenidos de la memoria. Para ello, se introduce a un ratón en una jaula dividida en dos mitades (izquierda y derecha) con paredes de diferente color o cenefa. Una cámara de vídeo registra, durante un cuarto de hora, los



DIFERENCIA TERMINANTE

Las decisiones conscientes y planificadas se originan en la porción ventral del cuerpo estriado (núcleo accumbens), en el hipocampo y en la corteza orbitofrontal. Las decisiones automáticas, en cambio, activan otras regiones dorsales del lóbulo parietal y del cuerpo estriado. Los dos sistemas son regulados por la dopamina; por un lado, desde el área tegmental ventral, por otro, desde la sustancia negra.

movimientos espontáneos del múrido; también se anota la trayectoria que lleva a cabo.

Dosis pequeña, larga acción

Tras inyectar una dosis de cocaína al ratón, se le retiene, mediante un obstáculo, en la parte izquierda de la jaula. Al día siguiente, se retira la barrera. Sin embargo, el animal permanece en la mitad izquierda del habitáculo, ya que al parecer asocia el color de la pared de la izquierda con la droga. Este efecto recordatorio dura varios días. Incluso puede provocarse semanas después al administrar una nueva pequeña dosis de cocaína al animal. Lo mismo ocurre con los humanos toxicómanos.

Ainhoa Bilbao, del Laboratorio de Rainer Spanagel en el Instituto Central de Salud Mental de Mannheim, efectuó en 2008 la misma prueba con un ratón modificado genéticamente. En concreto, carecía de los receptores NMDA en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, cuya activación representa el punto de inicio para el desarrollo de un trastorno de drogadicción. El resultado fue significativo: a diferencia de los ratones normales, una dosis única y pequeña de cocaína no ocasionaba un efecto duradero en la memoria. En cuanto el roedor olvidaba la relación entre espacio y droga, no se reactivaba el recuerdo. Es decir, no ocurría ningún riesgo duradero de recaída y, en consecuencia, tampoco aparecía ninguna adicción en el sentido clínico.

Nuestro grupo comprobó asimismo que la plasticidad sináptica inducida por las drogas se extiende en pocos días desde el área tegmental ventral hasta el cuerpo estriado. Así pues, se modifican círculos cada vez más extensos del sistema de gratificación lo que, en última instancia, puede llevar a una pérdida del control.

Los conocimientos crecientes de ambos mecanismos auguran que pronto entenderemos por qué diferentes personas presentan distinta vulnerabilidad frente a la adicción. Es de prever que en un período razonable de tiempo podrá disponerse de un tratamiento causal para este trastorno.

Christian Lüscher *es neurólogo, neurobiólogo y profesor en la facultad de medicina de la Universidad de Ginebra*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 48

Para saber más

Cocaine-evoked synaptic plasticity: Persistence in the VTA triggers adaptations in the NAc. M. Mameli et al. en *Nature Neuroscience*, vol. 12, págs. 1035-1041, 2009.

Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: From molecular changes to circuit remodeling. C. Lüscher y R. C. Malenka en *Neuron*, vol. 69, págs.650-663, febrero de 2011.

Cocaine inverts rules for synaptic plasticity of glutamate transmission in the ventral tegmental area. M. Mameli et al. en *Nature Neuroscience*, publicado *online* el 20 de febrero de 2011.

El receptor nicotínico de acetilcolina

Además de controlar la transmisión sináptica neuromuscular, los receptores nicotínicos modulan la actividad de muchos circuitos neuronales. La nicotina del tabaco produce adicción al actuar sobre receptores nicotínicos neuronales y modificar la actividad de algunos de estos circuitos

MANUEL CRIADO HERRERO

EN SÍNTESIS

Receptor de membrana clave

1 Tras 10 o 20 segundos de ser inhalada, la nicotina alcanza el cerebro. Allí se encuentra con los receptores nicotínicos de acetilcolina de tipo neuronal, a los cuales activa. Ello produce, entre otros procesos, la liberación de dopamina en los núcleos límbicos.

2 El estudio del órgano eléctrico de los peces torpedo ha contribuido al conocimiento sobre la estructura y el funcionamiento bioquímico del receptor nicotínico.

3 Además de en el tabaquismo, los receptores nicotínicos se hallan involucrados en enfermedades causadas por la alteración de determinados sistemas de neurotransmisión, como la epilepsia, el párkinson o el alzhéimer.

En 1921, Otto Loewi (1873-1961) observó que el nervio vago liberaba una sustancia que disminuía la velocidad de los latidos de un corazón de rana. Además, si el líquido de este corazón se transfería a otro, se reproducía el mismo efecto inhibitorio. Loewi describió esta actividad como «transmisión humoral». Posteriores experimentos demostraron que la sustancia liberada era la acetilcolina y que sus efectos podían observarse en otros tejidos.

En 1934, Sir Henry Dale (1875-1968) clasificó estos efectos farmacológicos en dos grupos: «muscarínicos», si eran producidos por el alcaloide muscarina, y «nicotínicos», si los causaba el alcaloide nicotina. Para su actuación, estas sustancias deben unirse a moléculas receptoras; solo entonces inducen la consiguiente respuesta. Los dos investigadores, ambos fisiólogos y farmacólogos, recibieron en 1936 el premio Nobel de Fisiología o Medicina.

Los receptores muscarínicos se caracterizan por respuestas prolongadas, que son el resultado de interacciones con sistemas de segundos mensajeros a través de las denominadas proteínas G. Por el contrario, las respuestas nicotínicas son rápidas y breves, ya que el neurotransmisor se une al receptor y provoca rápidos cambios en su estructura que conducen a la apertura de un poro iónico, selectivo de cationes.

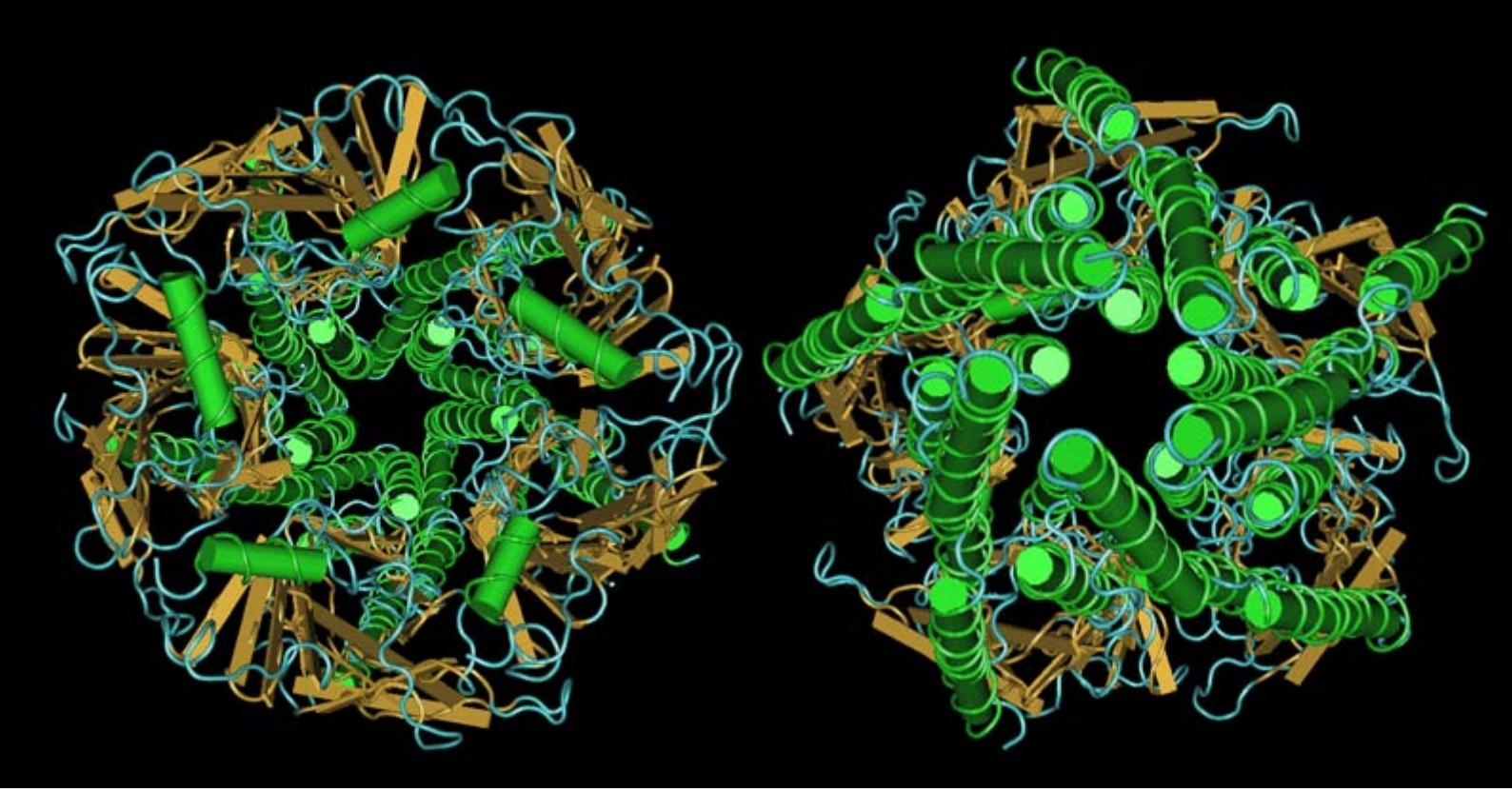
El papel de la acetilcolina en la transmisión neuromuscular fue estudiado, entre otros, por Bernhard Katz, John Eccles y Stephen Kuffler. Estos pioneros demostraron con métodos electrofisiólogicos que la interacción de acetilcolina con un receptor de la membrana postsináptica provocaba un incremento en la conductancia de la membrana a cationes. Se producía así una despolarización de la membrana de la célula muscular, lo que constituía, en suma, la señal inicial para la contracción muscular.

En 1953, el bioquímico David Nachmansohn (1899-1983) sugirió que el receptor postsináptico de la acetilcolina podría ser una proteína que, al unirse el neurotransmisor, sufriría un cambio conformacional. Esa nueva conformación provocaría la apertura de un túnel o canal para el paso de iones a través de la membrana. Los resultados posteriores han confirmado la hipótesis de Nachmansohn.

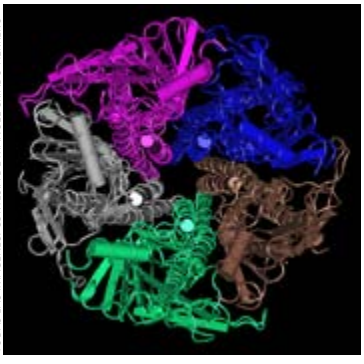
Bioquímica del receptor nicotínico

A pesar de los avances obtenidos en la descripción electrofisiológica y farmacológica de la respuesta colinérgica, hasta mediados de los años setenta del siglo pasado no se pudo abordar el estudio bioquímico y estructural del receptor nicotínico. Dos «regalos» de la naturaleza facilitaron esta tarea. Por un lado, la identificación de ciertas neurotoxinas y, por otro, el órgano eléctrico de los peces torpedo.

En el veneno de serpientes se encontraron cobratoxina (procedente de la cobra *Naja naja siamensis*) y α-bungarotoxina (de *Bungarus*



RECEPTOR DEL TORPEDO
La vista desde arriba (*izquierda*) y abajo (*derecha*) del receptor nicotínico en el órgano eléctrico de un pez torpedo revela la entrada del canal iónico en el centro de la estructura. Las α-hélices se representan como cilindros (*verde*) y las hojas β como láminas (*marrón*). En la imagen inferior se muestra de nuevo la estructura del receptor, formada por cinco subunidades, vista desde arriba. Cada subunidad aparece diferenciada con un color distinto.



TODAS LAS IMÁGENES: CORTESÍA DE MANUEL CRIADO HERRERO

multicinctus). Estas neurotoxinas son pequeñas proteínas compuestas de unos 70 aminoácidos. Se unían al receptor y lo bloqueaban de forma prácticamente irreversible. La versión radiactiva de dichas toxinas pudo usarse para el estudio de la localización, purificación y cuantificación del receptor nicotínico.

En peces eléctricos de la familia de los Torpedinidae (*Torpedo californica*, *T. marmorata* y *T. nobiliana*, entre otros), cercanos a las rayas, se halla un órgano eléctrico capaz de generar potenciales de 50 voltios con una intensidad de corriente de 50 amperios, gracias a su peculiar arquitectura de pilas de células llamadas electrocitos. Se trata de células musculares que perdieron su capacidad de producir contracciones, pero no su excitabilidad. El receptor abunda en estas células (aproximadamente 1000 veces más que en músculo estriado), lo que facilitó su aislamiento y purificación mucho antes del desarrollo de las modernas técnicas de biología molecular que se aplicaron posteriormente al estudio de otros receptores similares.

La cromatografía de afinidad usando α-bungarotoxina inmovilizada permitió la purificación del receptor nicotínico del órgano eléctrico de ejemplares torpedo: consta de cinco cadenas polipeptídicas, denominadas α, β, γ y δ, con dos copias de α por molécula de receptor (*véase la figura de la página 28*). Esta nomenclatura obedecía al orden en que migraban las proteínas en geles de poliacrilamida. Así, la cadena α aparecía como la de mayor movilidad y, presumiblemente, la de menor tamaño. Sin embargo, el clonaje molecular demostró que todas las subunidades tenían similar número de aminoácidos. Es probable que la migración anómala en la electroforesis se deba a que todas las subunidades son glicoproteínas que contienen entre un 4 y un 7 por ciento de azúcares.

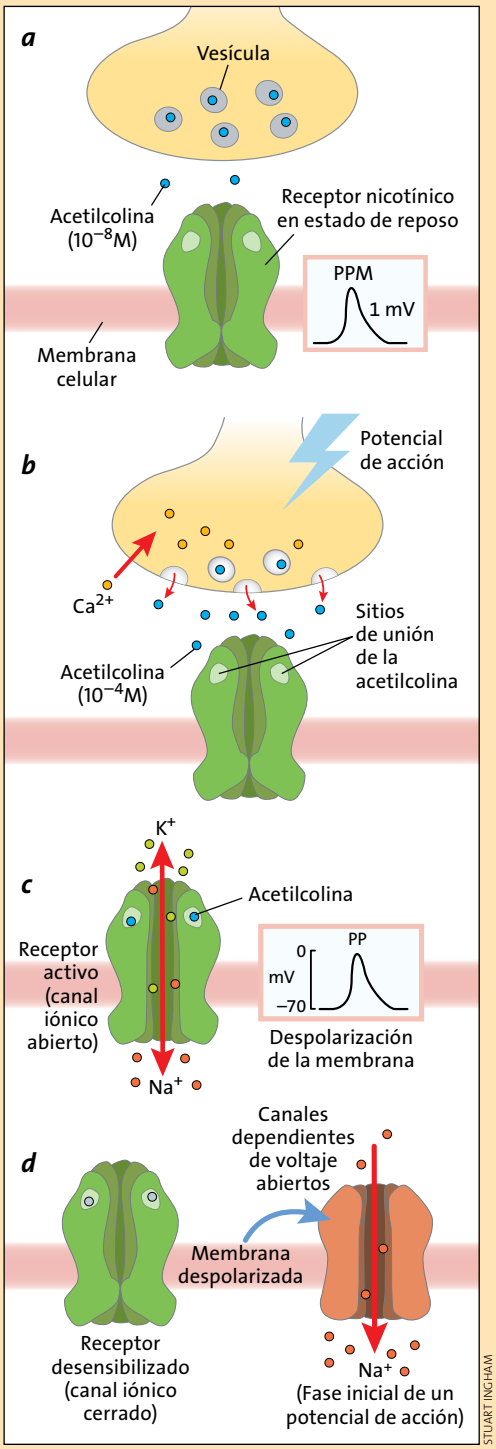
Los estudios bioquímicos demostraron, entre otras cosas que: el receptor es un pentámero que atraviesa la membrana con todas sus subunidades; el sitio de unión de acetilcolina y de otros agonistas y antagonistas reside principalmente en las subunidades α; una vez purificado, el receptor puede ensamblarse en membranas lipídicas artificiales y reconstituir su función translocadora de iones si se activa con agonistas, y el poro iónico parece alojarse en el centro de la molécula del receptor. A su formación contribuyen todas las subunidades.

Técnicas del ADN recombinante

En 1982, el grupo de Shosaku Numa (1929-1992), de la Universidad de Kioto, publicó la secuencia de aminoácidos completa de la subunidad α del receptor nicotínico de acetilcolina. Dicha secuencia aminoacídica se obtuvo a partir de la secuencia nucleotídica del correspondiente ADN recombinante. A ella le siguieron las de las demás subunidades, tanto del órgano eléctrico de peces torpedo como de la placa motora de varios mamí-

Transmisión sináptica en la placa motora

En condiciones de reposo (*a*), apenas se libera acetilcolina (ACh). Se abren, pues, muy pocos canales, dando lugar a potenciales de placa miniatura (PPM), lo que crea un cierto «ruido». La llegada de un potencial de acción (*b*) provoca la entrada de iones de calcio (Ca^{2+}) y la liberación de acetilcolina de las vesículas sinápticas, con lo que su concentración en el espacio intersináptico aumenta (de 10^{-8} a 10^{-4} M). La unión de acetilcolina al receptor provoca la apertura del canal iónico (*c*), a través del que pasan iones de sodio (Na^+) e iones de potasio (K^+), merced al gradiente de potencial electroquímico, con la consiguiente despolarización de la membrana (el valor del potencial de membrana —PP— pierde negatividad). El canal no conduce iones al pasar a su estado desensibilizado (*d*), pero basta la despolarización mencionada para activar canales dependientes de voltaje, que dejarán entrar iones sodio, comenzando la fase inicial de un potencial de acción.



feros. Según se comprobó, constituían secuencias homólogas entre sí y dotadas de una organización estructural similar.

La estructura en cuestión constaba de cuatro componentes. En primer lugar, un dominio N-terminal hidrofílico orientado hacia el exterior celular, constituido por unos 200 aminoácidos y que contiene los elementos más importantes del sitio de unión de agonistas. En segundo lugar, cuatro segmentos hidrofóbicos (denominados M1 a M4), que atraviesan la membrana como estructuras α-helicoidales. En tercer lugar, dominios hidrofílicos que se conectan a los anteriores y son poco extensos, salvo el que une los fragmentos M3 y M4; puede este dominio tener entre 50 y 250 aminoácidos, está orientado de modo intracelular y es la única zona de las subunidades sin homología. Por último, un corto segmento C-terminal extracelular.

En cuanto proteína, la estructura cuaternaria de una molécula de receptor viene dictada por el ensamblaje de cinco subunidades que pueden ser iguales o distintas, pero que mantienen en todos los casos la misma organización estructural. Resulta así una molécula cuasi-simétrica de forma pentamérica, cuyo eje de simetría es perpendicular al plano de la membrana celular.

La combinación de las técnicas bioquímicas y farmacológicas clásicas con las de biología molecular permitió la disección de las zonas del receptor implicadas en el reconocimiento de agonistas y antagonistas. El receptor nicotínico posee dos sitios de unión de acetilcolina en cada oligómero $\alpha_2\,\beta\,\gamma\,\delta$. Ambos parecen interaccionar con cooperatividad positiva y coeficientes de Hill de al menos 1,5, tanto en lo que respecta a activación de la apertura del canal por el agonista como a la propia unión de este.

A través de experimentos de marcaje con ligandos a los que el receptor nicotínico se unía mediante un enlace covalente se determinó inicialmente que era la subunidad α la que contenía el sitio de unión de agonistas. Más tarde se localizaron, dentro del dominio amino terminal de la misma, tres regiones (A, B y C) accesibles al marcaje con ligandos fotoactivables. La mutación de determinados aminoácidos en estas zonas (Tyr93 en la región A, Trp149 en la región B y Tyr190, Cys192, Cys193 y Tyr198 en la región C) producía desplazamientos en las curvas dosis-respuesta hacia concentraciones de acetilcolina más altas. De ese comportamiento se dedujo la importancia funcional de estos residuos en la unión del neurotransmisor.

Los dos sitios de unión de acetilcolina parecen ser ligeramente distintos en su comportamiento farmacológico, lo que es comprensible, si se admite que, aunque ambos residen, al menos en parte, en

las dos subunidades α, estas contactan con subunidades diferentes. De hecho, los experimentos de fotomarcaje han indicado que, junto a cada subunidad α, también las subunidades γ y δ contribuyen por separado a la formación de cada uno de los sitios de unión de acetilcolina. El antagonista δ-tubocurarina marca Trp55 en la subunidad γ, y Trp 57, en la subunidad δ. Esta región, denominada D, contribuiría junto a las tres anteriores, A, B y C, a la formación del sitio de unión del neurotransmisor (*véase figura de la página 30*).

En resumen, varias zonas de la molécula oligomérica, probablemente cercanas en el espacio, pero lejanas en la estructura primaria, contribuyen a la unión de ligandos. Estas áreas pueden estar formadas por distintas subunidades. En razón de ello, se sugiere que la unión de agonistas podría inducir cambios estructurales que se transmitirían de forma cooperativa. Se trata de un proceso ya conocido en las enzimas alostéricas.

En 2001, el grupo de Titia K. Sixma y Judith J. Smit, del Instituto del Cáncer de los Países Bajos, dio un paso muy importante en el conocimiento de la estructura de la región extracelular del receptor nicotínico y, por tanto, del sitio de unión de ligandos colinérgicos, al descubrir y cristalizar una proteína homopentamérica soluble. Es secretada por células gliales de un caracol (*Lymnaea stagnalis*) en las sinapsis colinérgicas, donde modula la transmisión sináptica al unirse a acetilcolina.

La proteína en cuestión presenta entre un 15 y un 25 por ciento de homología con las subunidades de los receptores. Su estructura vendría a equivaler a todo el dominio extracelular de los receptores. Cuanto se ha investigado hasta ahora sobre la misma ha servido para aclarar y, sobre todo confirmar, los resultados precedentes. Del análisis cristalográfico de la proteína se desprende que nos hallamos ante una estructura cilíndrica de 80 ángstroms de diámetro por 62 ángstroms de altura. Cada una de las cinco subunidades idénticas ocupa un sector del cilindro, rodea a un canal de 18 ángstroms y da lugar, mirado desde arriba, a una suerte de hélice con cinco aspas.

La zona N-terminal de la proteína se hallaría en la parte superior. Formaría una α-hélice con tres giros, seguida por la estructura principal con 10 hojas de estructura β que recuerda en su disposición la de las inmunoglobulinas. En la parte inferior, es decir, la de su vecindad a la membrana, habría un puente disulfuro, típico de estos receptores. Se conservan en esta proteína todos los aminoácidos de las subunidades α, γ y δ del receptor que componen el sitio de unión de ligandos. Dicho sitio se encuentra en una cavidad de la mitad del cilindro, entre dos subunidades y orientado hacia el exterior.

En lo que respecta a la otra zona del receptor con gran importancia funcional, la determinada por el poro iónico, se ha demostrado, a través de experimentos de fotomarcaje por afinidad y mutagénesis dirigida, que el segmento transmembrana M2 podría constituir la principal estructura involucrada en su formación. Algunas sustancias penetran en el canal iónico, si este se ha abierto previamente por acción de un agonista, y bloquean la conducción. Entre tales bloqueantes no competitivos de la conformación abierta del canal, así se llaman, se encuentran la cloropromazina y el trifenilmetilfosfonio. Se utilizaron como fotomarcadores: señalaban residuos del fragmento M2 de todas las subunidades, con un patrón de marcaje que indicaría la presencia de anillos de aminoácidos químicamente homólogos, es probable que expuestos a la luz del canal. La mutagénesis de estos aminoácidos alteraba la conductancia, así como la selectividad entre cationes divalentes y monovalentes, o entre cationes y aniones. Todos estos datos sugieren que el segmento M2 es el principal componente de la estructura molecular del canal.

Dada la distancia entre el sitio de unión de ligandos donde se inicia la activación del receptor y el segmento M2 que constituye el poro iónico (estimada entre 20 y 40 ángstroms), resulta claro que debe existir un mecanismo de transducción de la señal de apertura del canal. El grupo de Nigel Unwin, del Laboratorio de Biología Molecular en Cambridge, ha avanzado en su desentrañamiento mediante microscopía electrónica de alta resolución.

Para aplicar esa técnica observacional, se requiere disponer de una ordenación cuasi-cristalina de las moléculas de receptor. Se consigue a través de determinados tratamientos de las membranas postsinápticas del órgano eléctrico del pez torpedo. Puesto que el receptor abunda en dicho órgano, no resulta difícil obtener las moléculas deseadas con las que se generarán mapas de densidad tridimensionales a una resolución de ~4 ángstroms (aunque inferior a la obtenida en estudios cristalográficos, esa resolución nos permite asignar cadenas polipeptídicas a dichos mapas).

EN BREVE

La **acetilcolina (ACh)**, primer neurotransmisor descubierto, se halla en el encéfalo, la médula espinal y diferentes sitios del sistema nervioso periférico. Se sintetiza en las neuronas colinérgicas. Posee dos familias de receptores: los nicotínicos y los muscarínicos. Es responsable de la contracción muscular.

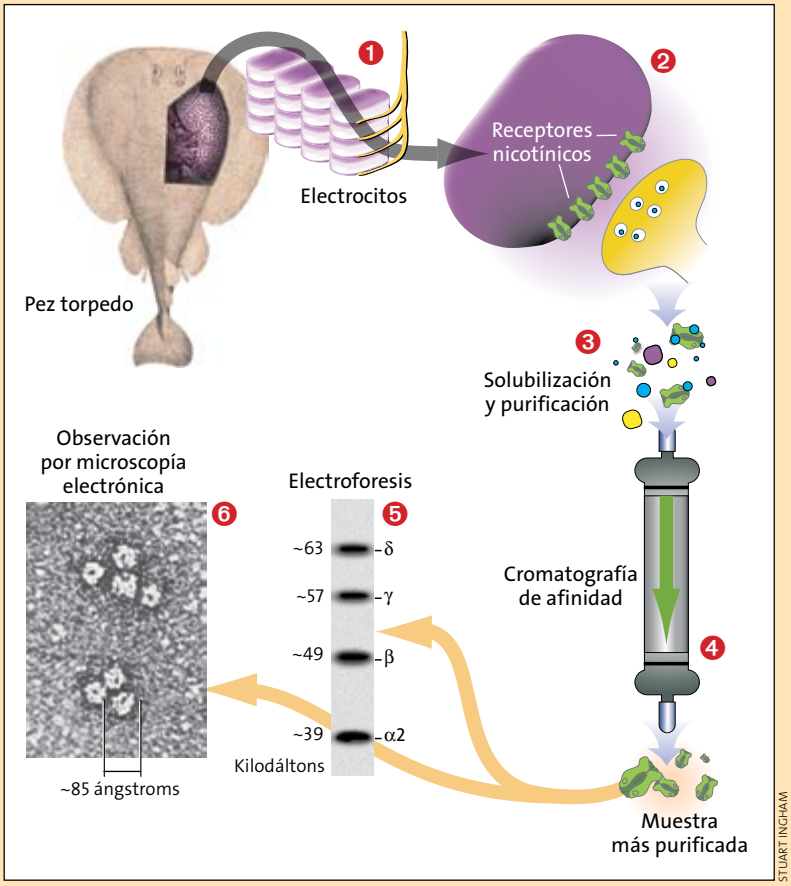
El **receptor nicotínico** se conforma de cinco subunidades, que configuran un canal de sodio y potasio, formados a su vez por cuatro dominios transmembrana. Cuando la ACh lo activa, se origina un potencial excitador postsináptico. También presenta alta afinidad por la nicotina, sustancia que actúa en este receptor como **agonista**. Es decir, produce en él los mismos efectos que el neurotransmisor endógeno.

El **potencial de acción** constituye la unidad básica del lenguaje del sistema nervioso. Consta de una fase de despolarización y de una de repolarización del potencial de membrana.

Mediante ese método se ha comprobado que el canal iónico está formado por un anillo interior de cinco α-hélices (M2), una por cada subunidad, que van curvándose radialmente hacia el interior y crean así un paso estrecho para los iones. Este filtro, situado hacia la mitad de las hélices, consta de aminoácidos hidrofóbicos que, al interaccionar entre sí, mantienen cerrado el canal. Quince α-hélices, tres por subunidad (M1, M3 y M4), interaccionan unas con otras, rodean el anillo interior y lo protegen de los lípidos de la membrana. El acoplamiento del neurotransmisor acetilcolina a su receptor provoca la rotación de una zona extracelular de las subunidades α. Estos movimientos se transmiten al filtro a través de las hélices M2, con la apertura consiguiente del poro. Para explicar tales movimientos, se supone la intervención destacada de la zona extracelular que une los segmentos M2 y M3. De hecho, nuestro grupo de la Universidad Miguel Hernández demostró, trabajando con receptores de tipo neuronal, que se requería la presencia de un aminoácido en esa zona para la apertura del canal. Recientemente se ha confirmado este mecanismo al conseguir cristalizar dos receptores similares al receptor nicotínico y comparar sus estados abierto y cerrado.

Estructura del receptor nicotínico en el pez torpedo

El órgano eléctrico del pez torpedo (*en la imagen, sin la piel que lo cubre*) está formado por electrocitos (*1*), células que se encuentran apiladas y producen en estos peces electrogénesis y electrorecepción. La peculiar inervación sitúa al receptor nicotínico en la membrana postsináptica en concentraciones muy altas (*2*). La purificación y solubilización (*3*) de estas membranas rinde una fracción muy rica en el receptor, que puede purificarse aún más por medio de la cromatografía de afinidad con α-bungarotoxina inmovilizada (*4*). Si se lleva a cabo una electroforesis del receptor purificado (*5*), se comprueba que está compuesto por cuatro cadenas polipeptídicas diferentes (α, β, γ y δ), habiendo dos copias de la subunidad α. La microscopía electrónica de una preparación hecha por el autor (*6*) revela varias moléculas de receptor con estructura pentamérica y con una zona densa a los electrones situada en el centro. Posteriormente se ha comprobado que esta zona es la entrada del canal iónico, a cuya formación contribuyen las cinco subunidades del receptor.



Receptores nicotínicos en neuronas

Casi el 20 por ciento de todas las muertes en los países desarrollados se debe al consumo de tabaco. Muchos fumadores tratan de dejarlo, pero vuelven a caer; el 80 por ciento de ellos en menos de dos años. Aunque queda todavía mucho que discernir sobre el mecanismo de adicción al tabaco, una cosa parece clara: un componente del tabaco, la nicotina, es el principal culpable.

Una vez inhalado el humo del cigarrillo, la nicotina entra en la circulación arterial y se distribuye rápidamente a todos los tejidos, tardando entre 10 y 20 segundos en llegar al cerebro. Allí encontrará su blanco: los receptores nicotínicos de acetilcolina de tipo neuronal. Estos receptores abundan en la corteza cerebral, el tálamo y el núcleo interpeduncular y, en menor medida, aparecen en la amígdala, el septum, núcleos motores del tronco del encéfalo y locus ceruleus.

Durante los últimos 25 años, las técnicas de ADN recombinante han facilitado la identificación paulatina de diversas subunidades de los receptores nicotínicos neuronales. Estas subunidades tienen una secuencia de aminoácidos parecida a las subunidades del receptor de tipo muscular y fueron denominándose α2, α3, etcétera, si se parecían a la subunidad α, es decir, la que preferentemente une agonistas, y β2, β3, etcétera, si mostraban mayor disimilaridad. Se han encontrado nueve subunidades α (α2- α10) y tres subunidades β (β2- β4). Aunque no pueden todas ellas combi-

narse entre sí, cabe la formación de una amplia diversidad de receptores.

El receptor neuronal predominante en el cerebro y principal responsable de los sitios de alta afinidad para nicotina consta de dos subunidades α4 y tres subunidades β2. En el sistema nervioso periférico predominan las subunidades α3 y β4, a veces acompañadas de la subunidad α5. Estos receptores no se bloquean con la α-bungarotoxina, mencionada antes en razón de su acción sobre el receptor muscular. Sin embargo, existe un receptor homomérico muy abundante en el sistema nervioso, formado por cinco subunidades α7, que es el responsable de los sitios de fijación de α-bungarotoxina y posee una gran permeabilidad a iones calcio. Hemos de recordar, por último, la combinación α9- α10, de localización muy restringida en algunos tejidos sensoriales.

En breve, podemos afirmar que en diferentes áreas del cerebro se encuentran distintos receptores nicotínicos con propiedades electrofisiológicas y farmacológicas muy dispares. Tal diversidad explicaría los múltiples efectos de la nicotina en las personas.

En el sistema nervioso, la activación de receptores nicotínicos provoca la liberación de acetilcolina, serotonina, noradrenalina, dopamina y otros neurotransmisores. Los núcleos límbicos del mesencéfalo son los implicados en la adicción a nicotina y a otras drogas. Las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental se proyectan hacia el núcleo accumbens y otras estructuras límbicas: la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal y el núcleo pálido ventral. La nicotina incrementa la frecuencia de actividad de neuronas en el área ventral tegmental y facilita la liberación de neurotransmisores en el núcleo accumbens.

Las neuronas dopaminérgicas expresan, al menos, tres subtipos de receptores nicotínicos. Dos de ellos tienen en común la presencia de subunidades β2 y una composición más heterogénea de subunidades α, mientras que el tercero está compuesto de solo subunidades α7. Este último subtipo guardaría una relación más estrecha con los síntomas de abstinencia producidos al prescindir de la nicotina (irritabilidad, ansiedad, malestar, incremento del apetito, entre otros).

Influencia en las patologías neurales

Dado el control que los receptores nicotínicos neuronales pueden ejercer sobre la liberación de neurotransmisores, no es de extrañar que se los encuentre involucrados en la patogénesis de síndromes y enfermedades causados por la alteración de determinados sistemas de neurotransmisores. En ciertos casos, así en la depresión y la esquizofrenia, la relación parece ser indirecta; se ha deducido principalmente de los efectos benéficos del tratamiento con nicotina, ya sea a través de automedicación en forma de tabaco o mediante el tratamiento con parches. En otros casos, que se mencionan a continuación, la relación aparece con mayor nitidez.

Las neuronas dopaminérgicas expresan, al menos, tres subtipos de receptores nicotínicos

La llamada epilepsia autosomal nocturna dominante del lóbulo frontal está causada por mutaciones en la subunidad α4 de los receptores nicotínicos neuronales. En esta forma de epilepsia se presentan ataques breves durante el sueño ligero, que a veces se diagnostican equivocadamente como pesadillas. Relacionadas con la misma se han identificado varias mutaciones en el segmento M2 de la subunidad α4 que comportan la pérdida de la función del receptor. Se cree que esta pérdida funcional provoca una reducción en la liberación del neurotransmisor inhibitorio ácido γ-aminobutírico (GABA) de interneuronas, lo que conduciría a una mayor excitabilidad cortical en los períodos de transición entre sueño y vigilia.

En la enfermedad de Alzheimer, la intensa degeneración de neuronas que inervan la corteza cerebral, la amígdala y el hipocampo provoca los síntomas típicos del trastorno: dificultad para aprender, merma creciente de memoria y del mantenimiento de la atención, ansiedad, depresión, entre ellos. Aunque se ha observado que existe una gran pérdida de sitios de alta afinidad para nicotina en el cerebro de enfermos de alzhéimer, parece que semejante fenómeno constituye, más que una causa, una consecuencia de la patología neurodegenerativa. Sin embargo, se producen efectos positivos en el tratamiento nicotínico de estos pacientes. Se ha comprobado, por ejemplo, que la nicotina aumenta la atención visual sostenida, el tiempo de reacción, la percepción y la memoria a largo plazo.

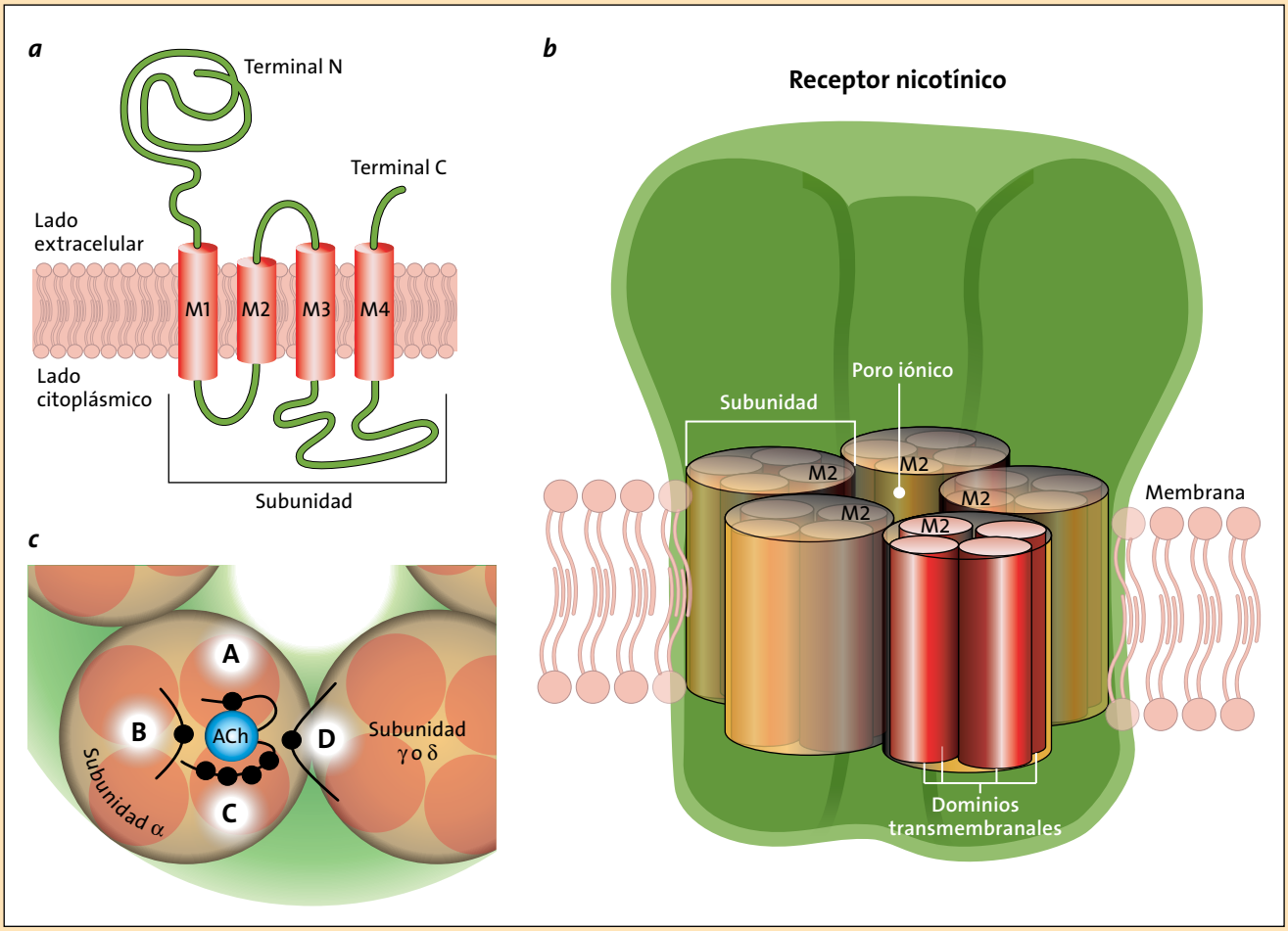
Desconocemos los mecanismos responsables de tales mejoras, que podrían guardar relación con la activación de los receptores nicotínicos que quedan y que modularían los sistemas dopaminérgico y glutaminérgico. Se ha propuesto una hipótesis sobre la neuroprotección

Estructura del receptor

Todas las subunidades del receptor nicotínico (*a*) tienen la misma topología respecto a la membrana: segmentos N y C terminales extracelulares, cuatro dominios transmembranales (M1-M4) y los correspondientes segmentos que los conectan. El segmento que une los dominios M3 y M4 es el mayor. De ubicación intracelular, se trata de la única zona de la molécula que es distinta para cada subunidad.

La estructura cuaternaria del receptor (*b*) presenta un ensamblaje de cinco subunidades (*cilindros amarillos*) iguales o distintas, aunque con parecida organización, que da lugar a un oligómero cuasi-simétrico con un eje de simetría perpendicular al plano de la membrana. Las cinco subunidades contribuyen con el dominio M2 a la formación del poro iónico, mientras que los otros tres segmentos transmembranales forman un anillo externo en contacto con los lípidos de la membrana.

El sitio de unión de la acetilcolina (Ach, en *c*) se ha localizado mayoritariamente en las subunidades α, aunque otras subunidades en contacto con aquellas también participarían en su formación (γ y δ). Se ha propuesto la existencia de tres dominios (A, B y C) en las subunidades α y un cuarto (D) en las γ y δ que contribuirían a la formación del sitio de unión. La modificación de ciertos aminoácidos (*círculos negros*) en estas regiones provoca variaciones drásticas en la afinidad de los agonistas.



que podría ejercer la nicotina y sus derivados a través de la interacción con los receptores de tipo α7. A este respecto, se ha comprobado ya que la α-bungarotoxina bloquea esos efectos neuroprotectores y que el péptido β-amiloide, característico del mal de Alzheimer, se acopla a los receptores tipo α7 de forma selectiva, para así activarlos.

Enfermedad de Parkinson y síndrome de Tourette

Caracterizada por temblores, rigidez muscular y extremada lentitud de movimientos, la enfermedad de Parkinson se halla asociada a la pérdida de neuronas de dopamina de la sustancia negra. Se ha observado una reducción del 70 por ciento de receptores nicotínicos en la zona pars compac-

ta de la sustancia negra y de entre el 40 y el 50 por ciento en el núcleo tegmental laterodorsal. Se ha comprobado que la administración de nicotina en parches y chiclés a pacientes no fumadores reduce la rigidez, temblores, confusión y depresión. Al parecer, tales efectos benéficos proceden de una mayor liberación de dopamina en la sustancia negra, de la inhibición de monoamino oxidasa B, enzima que degrada la dopamina, y de la potenciación de la secreción mesolímbica de la dopamina. La nicotina también protege de la enfermedad. De acuerdo con las estadísticas, los fumadores tienen la mitad de probabilidades de contraerla que los no fumadores. Se está trabajando para encontrar análogos de la nicotina sin los efectos cardiovasculares no deseados que su inhalación produce.

Los pacientes con síndrome de Tourette sufren tics motores y vocales de carácter breve, rápido y repentino diaria o intermitentemente, asociados a un comportamiento obsesivo-compulsivo con hiperactividad, ansiedad, fobias, dificultad para aprender, etcétera. Se observa con más frecuencia en jóvenes menores de 18 años y tiene un fuerte componente familiar (se transmite a través de un gen dominante autosómico de penetración variable). Apoyándose en una cierta efectividad terapéutica del haloperidol, un antagonista del receptor dopaminérgico, se ha atribuido la causa de la enfermedad a un exceso de sensibilidad al sistema dopaminérgico. El recurso a parches de nicotina ha permitido una reducción en la severidad de los tics, efecto beneficioso que persistió durante bastante tiempo después de este tratamiento complementario. Se cree que la nicotina, en dosis moderadamente bajas, provoca la desensibilización de receptores nicotínicos presinápticos en el estriado que controlan la liberación de dopamina, con la consiguiente disminución del neurotransmisor.

Ensayos con animales transgénicos

Existe un enfoque muy eficaz en el estudio funcional de cualquier proteína. Consiste en anular la expresión del gen correspondiente en una determinada especie y observar las consecuencias que dicha eliminación acarrea en los animales genéticamente modificados con ese fin. Casi todas las subunidades de los receptores nicotínicos neuronales se han suprimido una a una. Los resultados obtenidos se resumen a continuación.

La eliminación de la subunidad α3 provoca defectos en el sistema nervioso autónomo y en el intestino, así como alteraciones en las respuestas colinérgicas de las neuronas del ganglio cervical superior. Los animales así manipulados mueren durante la primera semana después de nacer. Sin embargo, la eliminación de la subunidad β4, que se asocia con α3 en muchos sitios, no resulta letal; afecta solo a las respuestas de las neuronas del ganglio cervical superior.

La supresión de la subunidad α4 provoca la desaparición de los sitios de alta afinidad para nicotina en el cerebro y se reduce la analgesia producida por nicotina. Parecidos efectos tiene la eliminación de β2, que se asocia sobre todo con α4. Los animales transgénicos que presentan esas deficiencias envejecen con mayor rapidez y sufren, por tanto, alteraciones en procesos de aprendizaje. Pierden también la capacidad de autoadministrarse nicotina, lo que confirma la implicación de este subtipo en la adicción a esta sustancia.

La eliminación simultánea de β2 y β4 resulta letal al poco tiempo de nacer, fenómeno que sugiere que, en el caso de la supresión individual, estas subunidades, por separado, pueden sustituirse una a la otra, con lo que el animal consigue vivir. Por lo que respecta al otro subtipo predominante, el formado por los receptores homoméricos α7, su eliminación no produce grandes cambios. Cuando se eliminan las subunidades minoritarias α9 y β3, el individuo presenta una inervación anormal de la cóclea, en el caso de la primera, y mayor actividad locomotora, en el segundo caso. Ninguna de estas supresiones es letal.

Los experimentos de manipulación genética confirman el importante papel de determinados subtipos del receptor nicotínico y sugieren una cierta redundancia de algunas subunidades, de forma que las funciones destacadas pueden ser llevadas a cabo por diferentes subtipos. Conviene señalar, no obstante, que en estos estudios pueden haber pasado inadvertidas alteraciones no tan llamativas como las mencionadas. Se necesitan, pues, investigaciones más detalladas.

Manuel Criado *es catedrático de bioquímica y biología molecular de la Universidad Miguel Hernández e investigador del Instituto de Neurociencias de Alicante (UMH-CSIC), donde dirige un grupo dedicado al estudio de la estructura y función del receptor nicotínico de acetilcolina neuronal.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 7

Para saber más

Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. K. Brejc et al. en *Nature*, vol. 411, págs. 276-296, 2001.

Emergin structure of the nicotinic acetylcholine receptors. A. Karlin en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 3, págs. 102-114, 2002.

Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. A. Miyazawa, Y. Fujiyoshi y N. Unwin en *Nature*, vol. 423, págs. 949-955, 2003.

Las raíces evolutivas del alcoholismo

¿Por qué tienden las personas a consumir alcohol? El estudio de nuestros ancestros arroja luz sobre esta cuestión

ANDREAS GERLOFF Y MANFRED V. SINGER

EN SÍNTESIS

Adicción a la bebida

1 Los investigadores tratan de inferir a partir de la observación en animales cómo se desarrolló el consumo de alcohol en nuestros ancestros.

2 Las musarañas arborícolas de cola plumosa, parientes cercanos de los primates, se alimentan sobre todo de néctar fermentado. Al parecer toleran el alcohol mejor que los humanos.

3 Desde un punto de vista evolutivo, el alcoholismo puede concebirse como una enfermedad causada por un exceso alimentario, de igual manera que la obesidad o la diabetes.

Desde hace siglos, el alcohol y el tabaco ocupan un lugar destacado en el tiempo de ocio de los humanos. Se trata de sustancias con características «especiales», pues, por una parte, son drogas psicoactivas que crean dependencia; por otra, están legalizadas, por lo que pueden consumirse libremente, exceptuando algunas limitaciones. Como cualquier otra sustancia psicoactiva con potencial de crear adicción, actúan sobre el circuito dopaminérgico del cerebro, es decir, sobre el sistema cerebral de recompensa, en el cual la dopamina interviene como neurotransmisor.

El consumo de tabaco se remonta a unos 40.000 años; el de la cocaína a, al menos, 7000. Hace ya millones de años, nuestros ancestros tomaban diversas drogas vegetales. Las plantas sintetizan sustancias (etanol, cocaína o nicotina, entre otras) con el fin de repeler a los invasores y parásitos. Los mamíferos, por su parte, agudizaron ciertos sentidos, como el olfato y el gusto, con el objetivo de diferenciar las plantas comestibles de las dañinas; se protegían de los venenos a través de la excreción o del vómito. Hoy en día, los biólogos creen que a raíz de esta coevolución de la fauna y la flora surgió la capacidad de los mamíferos de reaccionar a las sustancias psicotrópicas, a la cocaína y la morfina, además de otras. No obstante, cabe remarcar que las drogas de origen natural no actúan, ni mucho menos, de forma tan potente como las que se sintetizan hoy en los laboratorios.

La evolución de la ingesta alcohólica se ha investigado poco. Por supuesto, su adicción no cayó del cielo. La heredabilidad genética y la dispersión geográfica de la alcohol deshidrogenasa (enzima crucial para la eliminación de esta sustancia en los humanos) apuntan a que existe una base filogenética que ha dado lugar al alcoholismo. Además, se han encontrado otras especies animales en contacto con el etanol, el tipo de alcohol más consumido y que puede hallarse de manera natural en las plantas.

Si pudiéramos comprender, desde un punto de vista evolutivo, por qué apareció el hábito de ingerir alcohol, ya sea de manera moderada o en exceso, lograríamos determinar enfoques teóricos y caminos terapéuticos novedosos para tratar su adicción. En un principio, pueden plantearse tres preguntas clave: ¿por qué toman las personas bebidas alcohólicas?, ¿cómo es posible que el organismo humano metabolice el alcohol? y ¿cuál es el motivo de que algunos sujetos beban en exceso?

En 2008, un equipo internacional dirigido por Frank Wiens y Annette Zitzmann, ambos por entonces en la Universidad de Bayreuth, presentó unos sorprendentes y ya clásicos hallazgos acerca del origen y de las formas de consumir alcohol. Basaron su estudio en la observación en animales. Hasta entonces, las investigaciones atribuían el origen del alcoholismo al descubrimiento del alcohol por parte de los mesopotámicos hace unos 9000 años. Estos ciudadanos habrían elaborado la susodicha bebida, mediante la fermentación, con el objetivo de conservar alimentos. No obstante, el novedoso estudio situaba la piedra angular de este hábito social a una etapa histórica bastante anterior. La musaraña arborícola de cola plumosa (*Ptilocercus iowii*), un pequeño mamífero que vive en Malasia Occidental, les proporcionó la pista. Se considera que es el pariente más próximo de todos los primates, y su ecología y comportamiento

se asemeja en gran medida a la de nuestros ancestros que vivieron hace más de 55 millones de años.

Entre 1995 y 2006, y durante un período total de 38 meses, Wiens reunió, junto con sus colaboradores, datos de campo que revelaron un curioso comportamiento de las musarañas arborícolas de cola plumosa y de otras seis especies de mamíferos de la selva tropical. Al parecer, estos animales ocupaban sus días y noches alimentándose del néctar fermentado que producían las flores de las palmeras Bertam (*Eugeissona tristis*).

Las levaduras de estas plantas propician la fermentación del néctar con un máximo de contenido alcohólico del 3,8 por ciento, más o menos, el porcentaje que contiene una cerveza, lo que supone una de las mayores concentraciones de alcohol natural que se ha registrado hasta ahora. Las flores de la palmera almacenan el néctar fermentado y aromático hasta que madura el polen con el objetivo de atraer a las musarañas durante la polinización.

Experto en degradar el alcohol

Las musarañas arborícolas de cola plumosa se alimentan esencialmente del néctar alcohólico. De esta manera, se mantiene una relación simbiótica: los animales viven como polinizadores y las palmeras como productoras de néctar. Puesto que estas plantas florecen durante todo el año, las musarañas disponen siempre de una despensa llena. Ahora bien, si se traza una comparación entre estos animales y los humanos, la ingesta constante del néctar debería mantener a los primeros en un estado de embriaguez crónico. Un riesgo mortal en un hábitat en el que abundan los depredadores. Sin embargo, desde hace millones de años las musarañas arborícolas de cola plumosa sobreviven en este circunscrito ecosistema, ya que, al parecer, poseen una elevada tolerancia metabólica. Dicho de otro modo, son capaces de degradar el alcohol mejor que los humanos.

A semejanza de nuestros parientes filogenéticos más cercanos, a saber, los primates no humanos, las personas metabolizamos el alcohol a través de la enzima alcohol deshidrogenasa que se encuentra en el hígado. Con estos animales también guardamos similitudes de conducta, neuroanatomía y neurofisiología. Los macacos rhesus muestran un temperamento y una personalidad individuales, tal que los humanos. Además, conviven en grupos sociales extensos y desarrollan vínculos du-

CORTESÍA DE ANNETTE ZITZMANN

CORTESÍA DE FRANK WIENS

BEBEDORES NATOS
Las musarañas arborícolas de cola plumosa (*arriba*) son parientes cercanos de los primates. Viven en los bosques tropicales de Malasia Occidental y se alimentan principalmente del néctar alcohólico de ciertas palmeras (*izquierda*). A pesar del constante consumo, no suelen mostrar síntomas de embriaguez, lo cual sugiere un trasfondo causal evolutivo.

WIKIMEDIA COMMONS / YANN / LICENCIA CREATIVE COMMONS Y GNU

SIN CONTROL
Ante la posibilidad de elegir una bebida, los monos rhesus muestran una conducta muy similar a la humana. Si se les ofrece tan solo alcohol de alta graduación, tienden a beber hasta que sufren un coma etílico.

raderos con sus semejantes, se encuentren estos emparentados o no. Pero, mientras los primates salvajes carecen de acceso al alcohol de elevada graduación en su entorno natural, la mayoría de los monos rhesus consumen, si se les ofrece la oportunidad, cantidades de alcohol que acaban afectándoles.

En un experimento se dio a elegir a estos primates entre agua y una solución alcohólica, ambas endulzadas. Se observó que preferían la segunda. Incluso consumían la misma cantidad de alcohol que las personas, es decir, de una a tres bebidas a lo largo de una hora. Ello conlleva un nivel de alcohol en sangre de 0,5 hasta 0,8 por mil. Del 15 al 20 por ciento de los macacos rhesus ingerían alcohol hasta intoxicarse y, como en el caso de las personas, menos de una décima parte de los monos permanecían abstemios. Los animales en estado de borrachera mostraban signos de aturdimiento y torpeza. Cuando se les limitó la ingesta alcohólica a una hora al día, se comportaron como jóvenes en pleno «botellón».

El biólogo Robert Dudley, de la Universidad de California en Berkeley, propuso en el año 2000 que la relación simbiótica entre nuestros antepasados frugívoros y las plantas podría haber propiciado la base evolutiva del consumo excesivo de alcohol. Según este supuesto, las frutas maduras, cuyo contenido en azúcar puede ascender al 61 por ciento, debían constituir una fuente de alimentación atractiva para aquellos primates. De hecho, las frutas, a medida que maduran, cambian de color, se tornan más tiernas y liberan sustancias volátiles, entre ellas, etanol. Nuestros ancestros eran capaces de percibirlas a grandes distancias a través del olfato, según Dudley.

Así pues, la localización de las frutas mediante el sentido olfatorio condujo a la ingesta de alcohol hace ya millones de años. Debido a ello, el olor y el sabor del mismo se habrían asociado al hallazgo de alimentos. Esto habría embebido el comportamiento de los primates, dando continuidad hasta los humanos de hoy en día, indica el biólogo. El hecho de que los ancestros comenzasen, a partir de un momento determinado, a producir de forma artificial productos con un elevado contenido alcohólico, con la consiguiente posibilidad de embriagarse, eliminó, sin embargo, la ventaja evolutiva que los frugívoros habían logrado antaño. Por otra parte, la época decisiva parece demasiado corta para poderle adscribir un peso evolutivo. Debido a ello, el biólogo concibe el alcoholismo de nuestra sociedad actual como un vestigio de la evolución, de allí el nombre que le concede: «resaca evolutiva».

Microbios, plantas y frugívoros

Douglas J. Levey, zoólogo de la Universidad de Florida en Gainesville, contradice la argumentación de Dudley. Si, como postula este último, el atractivo del alcohol se condicionó genéticamente, ello conduciría a que los frugívoros prefiriesen los frutos con un alto contenido en etanol. Puesto que la concentración aumenta a lo largo del proceso madurativo y de descomposición, ello llevaría a su vez a que las frutas maduras o podridas constituyesen su alimento preferido en lugar de las piezas menos maduras. Por supuesto, no es el caso.

En su lugar, Levey destaca la función que desempeñan los microorganismos. Estos, de igual manera que los frugívoros, sacan provecho de las frutas. Los microbios, sobre todo la levadura, producen etanol bajo condiciones de poco oxígeno y lo utilizan para obtener energía, así como para defenderse de otros microbios con los que deben competir. Paralelamente, otros microorganismos favorecen la descomposición, de manera que evitan que los frutos resulten atractivos a los frugívoros. La lucha de la planta por sobrevivir es decisiva: si bien los animales frugívoros dispersan

las semillas con los excrementos, los microorganismos no realizan esta contribución. En caso de que los microorganismos ganasen la competición, iría en detrimento tanto de los frugívoros como de los vegetales. Por todo esto, Levey propone una tríada evolutiva. En ella, las plantas, los frugívoros y los microorganismos se encuentran involucrados en una estrecha y continua retroalimentación: por una parte, los frutos se vuelven más atractivos para los frugívoros a medida que maduran; por otra, los mecanismos de defensa físicos y químicos se atenúan, de modo que facilitan el proceso de descomposición para los microorganismos.

Otra teoría sobre el origen del alcoholismo defiende que en la evolución de los humanos se han conservado las disposiciones genéticas que potencian el consumo excesivo de alcohol y la adicción, pues las mismas características habrían contribuido antaño a mantener una buena forma física. ¿Cómo se sustenta este razonamiento? La hipótesis parte de la observación de que las personas con una cantidad reducida de serotonina (neurotransmisor y componente del sistema hormonal que guía el instinto sexual, el apetito y el estado de ánimo) presentan problemas con el alcohol y escasas habilidades sociales durante su juventud.

Este efecto también se conoce en nuestros parientes. Los primates que presentan en el cerebro una menor concentración de ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA, un metabolito de la serotonina) tienden a abusar del alcohol. Además, según se ha constatado, son más agresivos e impulsivos en las relaciones con sus congéneres. Asimismo, los macacos rhesus con una disminución del 5-HIAA abandonan antes el grupo cuando buscan una pareja sexual y asumen más riesgos si compiten por potenciales parejas con un mayor rango social. Debido sobre todo a su mayor impulsividad, estos individuos cuentan con una esperanza de vida inferior a la del resto, no obstante, este efecto se ve compensado con una mayor descendencia durante su juventud. Dicho de otro modo, se ajustan al lema «vive rápido y muere joven».

En las épocas de escasez de recursos y de competencia, este tipo de características genéticas de personalidad proporcionaban una ventaja selectiva. Sin embargo, en los tiempos de abundancia de hoy en día, conduciría a un aumento del consumo de alcohol. De todos modos, cabe señalar que no todos los individuos con una baja producción de serotonina desarrollan necesariamente un problema de alcoholismo. Este trastorno surge, más bien, de una combinación entre dicho efecto, el impulso hacia el refuerzo positivo y la percepción subjetiva errónea que produce el alcohol de que se posee una constitución física más robusta de la que en realidad se tiene.

Aparte de la serotonina, una serie de neurotransmisores (el ácido gammaaminobutírico y la dopamina) y otros mensajeros (como la hormona liberadora de corticotropina, opioides y cannabinoides) ejercen una función destacada en la susodicha adicción. Los estudios acerca del comportamiento de la musaraña arborícola de cola plumosa sugieren que el consumo de alcohol debió constituir, hace millones de años, un factor destacado para la evolución de los humanos.

Nuestros antepasados experimentaron una ventaja selectiva al ingerir pequeñas cantidades de alcohol de las frutas, por lo que quedó grabada en sus genes. No obstante, este beneficio repercute de manera negativa en los tiempos actuales, en los que el alcohol resulta casi ominipresente. Por esta razón, el alcoholismo puede conceptualizarse hoy por hoy como una enfermedad «de la abundancia», a semejanza de la obesidad o la diabetes. Bajo nuestro punto de vista, la propuesta de Levey, que sugiere una función especial de los microorganismos en esta simbiosis a lo largo de la evolución, resulta plausible, a pesar de que, por el momento, no se haya comprobado de forma experimental.

También es posible que las características de personalidad que favorecen el alcoholismo se hayan consolidado a lo largo de la historia de nuestra evolución, puesto que, de alguna manera, debieron suponer una ventaja en el entorno pasado. Debemos seguir investigando el comportamiento y los rasgos de personalidad de los primates, nuestros parientes más cercanos. Los resultados podrían ayudarnos a comprender los mecanismos etiológicos del alcoholismo y a desarrollar novedosas terapias.

Andreas Gerloff *y* ***Manfred V. Singer*** *trabajan e investigan en el Departamento de Medicina II del Hospital Universitario de Mannheim.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 65

Para saber más

Evolutionary origins of human alcoholism in primate frugivory. R. Dudley en *Quaterly Reviews in Biology*, vol. 75, págs. 3-15, 2000.

Evolutionary underpinnings of excessive alcohol consumption. M. S. Gerald y J. D. Higley en *Addiction*, vol. 97, págs. 415-425, 2002.

Psychotropic substance-seeking: Evolutionary pathology or adaptation? R. J. Sullivan en *Addiction*, vol. 97, págs. 389-400, 2002.

The evolutionary ecology of ethanol production and alcoholism. J. L. Levey en *Integrative and Comparative Biology*, vol. 44, págs. 284-289, 2004.

Chronic intake of fermented floral nectar by wild treeshrews. F. Wiens et al. en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 105, págs. 10.426-10.431, 2008.

Alkohol: Belohnungseffekte, Enthemmung und Sucht. R. Spanagel en *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin*, págs. 13-17, enero de 2009.

Alcohol abuse, endoplasmic reticulum stress and pancreatitis. S. J. Pandol, F.S. Gorelick, A. Gerloff y A. Lugea en *Digestive Diseases*, vol. 29, págs. 776-782, 2010.

Alcohol and smoking. M. V. Singer, P. Feick y A. Gerloff en *Digestive Diseases*, vol. 28, págs. 177-183, 2011.

Las drogas: un enfoque neuroético

El LSD y otros alucinógenos no son tóxicos, ni crean dependencia. Amplían la consciencia y en ocasiones llegan a proporcionar profundas sensaciones anímicas. ¿Deben prohibirse?

THOMAS METZINGER

EXPERIENCIAS ALUCINÓGENAS

Lo que es, será. Experiencias personales de Aldous Huxley con mezcalina

«¿Es agradable?», preguntó alguien. «Ni agradable ni desagradable», contesté. «Simplemente *es*.»

La *condición de ser*, ¿no era esa una expresión que le gustaba utilizar al maestro Eckhart? Es el *ser* de la filosofía platónica, solo que Platón parece haber cometido el tremendo y grotesco error de separar el *ser* del *llegar a ser* y de equiparar la abstracción matemática a las ideas. El pobre no pudo haber visto nunca cómo las flores resplandecen por su propia luz interior y casi se estremecen ante la presión de su significado. Nunca pudo percibir que el mensaje que con tanta intensidad transmiten la rosa, el gladiolo y el clavel no era nada más y nada menos aquello que fueron, un pasado que en realidad era vida eterna, un inagotable *llegar a ser* que al mismo tiempo era puro ser, un conjunto de particularidades insignificantes, únicas, a través de las cuales se hace patente la inefable y, sin embargo, evidente paradoja del origen divino de toda existencia.

Aldous Huxley en: «Las Puertas de la Percepción» 1954: el autor experimentó personalmente los efectos del alucinógeno mezcalina aislado del cactus peyote.

Más cerca de la luz de Dios

Viví en directo el *emanacionismo*, una teoría metafísica según la cual la luz divina empieza siendo clara, compacta e infinita, luego se disgrega en diversas formas y disminuye en intensidad, mientras en progresión descendente va transformándose la realidad... La teoría de la emanación, y en particular los estratos del ser que con todo detalle elaboran la cosmología y la psicología hinduista y budista, hasta entonces habían sido para mí meros conceptos y deducciones. Ahora eran objeto de percepción directa e inmediata. Pude entender perfectamente cómo surgieron estas teorías si sus antepasados tuvieron vivencias de este tipo. Pero mucho más allá de una explicación de su origen mi propia experiencia me convence de su rigurosa autenticidad.

Llama centelleante y claridad vívida

El aspecto más impresionante e intenso de esta vivencia fue la *luz blanca* en su absoluta pureza. Era como una llama brillante y centelleante de una belleza blanquísima. En realidad no era una llama, sino una barra de oro comburente, pero mucho mayor que el lingote. Los sentimientos que despertaba eran de absoluto *respeto, veneración y santidad*. Inmediatamente después de esta experiencia tuve la sensación de penetrar profundamente en mí mismo, de llegar a mi propio ser liberado de todo fingimiento y falsedad. Había llegado al punto en el que la persona podía aferrarse a su absoluta integridad, algo de una importancia muy superior a la de la mera vida psíquica. La experiencia de la luz blanca fue de la *máxima relevancia*: es algo que por sí mismo confiere una veracidad absoluta, algo en lo que vale la pena centrar la vida y algo en lo que se puede depositar toda confianza.

Dos estudiantes de teología sobre sus experiencias con la psilocibina, principio activo del hongo *Psilocybe mexicana*. El psicólogo de Harvard Walter Pahnkese se lo había administrado en 1962 durante una misa en el famoso «Experimento del Viernes Santo».

Las tres experiencias citadas muestran hasta qué punto una acción farmacológica sobre el cerebro humano puede desencadenar cambios drásticos en las vivencias subjetivas. Aldous Huxley y los alumnos de teología del experimento de Walter Pahnkes en la Universidad Harvard vivieron una profunda experiencia anímica.

Tales estados de consciencia tienen muchos puntos en común. Por un lado, son desencadenados por sustancias psicoactivas que en pequeñas dosis no son tóxicas ni crean adicción. La mezcalina, que se obtiene del peyote, y la psilocibina, que se extrae de cierto hongo (*Psilocybe mexicana*), no producen ningún daño en el cuerpo. También la sal de cocina o el agua pueden considerarse dañinas y letales si superan determinado umbral. Lo mismo vale para el LSD, sintetizado en 1938 por Albert Hofmann, de los laboratorios Sandoz en Basilea. Cinco años más tarde él mismo descubrió el efecto alucinógeno del alcaloide.

Por otro lado, estas experiencias comparten un mismo estigma social, y por ello se ha convenido en declarar ilegal su consumo. Se consideran sustancias estupefacientes, pese a que no guardan relación alguna con los estupefacientes. No obnubilan la consciencia, sino que la estimulan y amplían.

Ante estas experiencias, la neuroética se pregunta si hay razón para tal ilegalización o si debiéramos mejor integrarlas en nuestra cultura. ¿Hay circunstancias en las que los ciudadanos libres de un país libre permitan disponer libremente de ellas? Tenga presente, además, el neuroético que, cuanto mejor conocemos los mecanismos neuroquímicos del cerebro humano, tanto mayor es el número de drogas disponibles en el mercado negro.

Químicos en pos de las drogas

Para enmarcar la cuestión podemos partir de la obra de Alexander y Ann Shulgin, *PIHKAL: A chemical love story*, que tuvo su prolongación en *TIHKAL: The Continuation*. PIHKAL son las iniciales de «Phenethylamines I Have Known and Loved» y TIHKAL, las de «Tryptamines...». En el primer libro, los Shulgin presentan 179 fenetilaminas alucinógenas, en su mayoría descubiertas por Alexander durante su época de químico farmacéutico en Dow Chemicals. Da cuenta de las experiencias vividas con diversas dosis. (Se incluyen también las instrucciones para su síntesis química.)

GEHRN UND GEIST / MEGANIM

En el segundo volumen presentaban 55 triptaminas, en su mayoría desconocidas en el mercado negro en 1997, fecha de la publicación. Por supuesto figuran ahora en Internet instrucciones para su síntesis, de libre acceso para los interesados, sea un estudiante de psicología en Argentina o un profesor ucraniano de química en paro. Accesible también para los que se lucran con el mercado tenebroso de las drogas. En la era de la globalización y de la moderna neurofarmacología siguen apareciendo nuevos desafíos contra la salud pública.

EN SÍNTESIS

Necesidad de una regulación precisa

1 En pequeñas dosis, ciertas sustancias psicoactivas no son tóxicas ni crean adicción. ¿Existe razón para su ilegalización o deberíamos integrarlas en nuestra cultura?

2 La neuroética debe ponderar las consecuencias fisiológicas del consumo de sustancias, además de valorar el equilibrio entre los riesgos físicos, psíquicos y sociales y el grado de satisfacción que produce su influencia en el cerebro del que consume.

3 Si existiesen leyes precisas se podría regular el acceso a las sustancias que influyen en el grado de consciencia. En este supuesto, la heroína o la cocaína nunca dispondrían de un permiso de circulación.

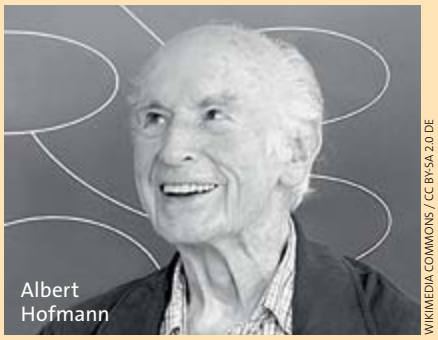
Albert Hofmann (1906-2008), descubridor del LSD: viaje hacia la libertad y el peligro

«Reconozco que todo mi mundo descansa sobre vivencias subjetivas, está en mí, en mi interior. No está fuera, no hay colores fuera de mí. Y ciertamente esto fue el mayor logro: se sabe que realmente el mundo surge de mí; no es solo cuestión de creencias. Hay que estar muy agradecido al Altísimo, al Creador, por haber tenido la confianza de darme la facultad de hacer este mundo.

Esto entraña una drástica ampliación de la conciencia. Toda nuestra vida ha de ser una constante ampliación de nuestra conciencia y es nuestra obligación enriquecerla cada vez más. ¿Por qué otra cosa tendríamos que vivir y a qué otra cosa podríamos abrirnos? Precisamente cuando me percato de que creo el mundo, me enriquezco con lo que entra en mí, intento permanecer abierto. Y es posible que nos abramos cada vez más, que permitamos que nos penetren cada vez más cosas de este extraordinario milagro de la Creación. Y así llega la vejez. [...]

El LSD es una sustancia de potencia extraordinaria. Su efecto alcanza al núcleo de nuestra existencia, a nuestra conciencia. Pensemos solo en la energía habitual y en la energía atómica. La posibilidad de dominarlas supone también un peligro. Es lo mismo que sucede con el LSD, la bomba atómica psíquica. Es también una sustancia extraordinariamente peligrosa»

Entrevista a Albert Hofmann realizada en 1989 por Thomas Metzinger


Albert Hofmann

WIKIMEDIA COMMONS / CC BY-SA 2.0 DE

Tal vez ya no podremos afrontar tales desafíos con una legislación represora. La humanidad ha acumulado millones de experiencias con los alucinógenos clásicos, es decir, con la psilocibina, el LSD o la mezcalina. Sabemos que, en general, estas sustancias no suponen peligro para el organismo, aunque pueden en casos singulares desencadenar reacciones psicóticas, ocasionalmente prolongadas. Y así, en vez de los deseados arrebatos del maestro Eckhart, pueden producirse manía persecutoria, pánico inmovilizador o un profundo sentido de culpa.

¿Cuál es la situación con los alucinógenos 2C-B (4-bromo-2,5-dimetoxi-fenetilamina, llamado en el argot «Venus» o «Nexus») o 2C-T-7 (2,5-dimetoxi-4-(n)-propiltiofenetilamina, coloquialmente «Místico azul» o «T7»)?

La neuroética debe abordar el problema desde su raíz. La cuestión fundamental se centra en acotar los estados del cerebro que se reputan vedados. Importa partir de una imagen realista de la persona. El hombre aspira siempre a variar sus estados de consciencia, no solo a la sublimación religiosa, al relajamiento optimista, a una hipersensibilidad perceptiva y capacidad de concentración; e incluso a una embriaguez epicúrea.

Desde hace milenios, todas las culturas han venido empleando sustancias psicoactivas que operan sobre su cerebro y les llevan a estados de consciencia singulares. De ahí que convenga establecer con precisión qué entender por un buen estado de consciencia, qué sustancias psicoactivas queremos integrar en nuestra cultura y contra qué otras queremos luchar.

Semejanza con los neurotransmisores

¿Se reduce la cifra de muertes y de drogadicciones ilegalizando las drogas? ¿Se ahorra dinero la sociedad con las medidas represoras? No se trata tanto de defenderse ante riesgos futuros, cuanto de saber aprovechar con inteligencia las innovaciones terapéuticas. No cabe duda de que la humanidad seguirá manipulando el metabolismo de su cerebro con alucinógenos. Las drogas psicodélicas evidencian una clamorosa semejanza química con la serotonina, la noradrenalina y la dopamina, neurotransmisores. De manera especial actúan sobre las neuronas noradrenalínicas del locus coeruleus de cuyos somas parten axones que se ramifican por todo el cerebro.

El locus coeruleus desempeña una función determinante en la integración de distintas vías sensoriales aferentes. Se le supone responsable también de la hipersensibilidad perceptiva subsecuente al consumo de alucinógenos. Se trata, pues, de sustancias «desestupefacientes», introducidas erróneamente en la legislación sobre estupefacientes. Las investigaciones demuestran que los psicodélicos clásicos actúan de forma enérgica sobre un subtipo de los receptores serotonínicos llamado $S2_A$. La fuerza con que se unen a este receptor $S2_A$ guarda una correlación con los efectos subjetivos que producen en la consciencia.

Una ley para cada molécula

El profesional de la neuroética se encuentra así con una legislación sin matices, apenas aceptada por la ciudadanía. Urge desarrollar una política sanitaria precisa, que señale qué es lo que un ciudadano libre en un país libre puede hacer con su cerebro. Es decir, se requieren leyes pormenorizadas de cada molécula y su perfil neurofenomenológico. Según se desprende de los tres informes iniciales del artículo, no se trata de elaborar una clasificación química de las sustancias, sino de establecer las distintas modalidades de estados de consciencia que producen.

Compete a la neuroética no solo ponderar las consecuencias fisiológicas que comporta el consumo de sustancias y sus mecanismos de actuación en el cerebro, sino también valorar el equilibrio entre los riesgos físicos, psíquicos y sociales que suponen y el grado de satisfacción de las vivencias por los cambios experimentados en el cerebro.

Si dispusiésemos de leyes precisas, podríamos regular el acceso a las sustancias que influyen en el grado de conciencia. Para determinadas moléculas, y en consecuencia para los estados de conciencia que provocan, se podría introducir una suerte de «permiso de circulación». Esto no significa que semejante licencia hubiera de ser fácil de conseguir o que fuera válida para los 365 días del año. Tampoco significa que el poseedor no la pudiera perder nunca. El actual *statu quo* debiera mantenerse y prohibir la publicidad de tóxicos peligrosos que creen dependencia (alcohol y nicotina).

Nunca podría haber un permiso de circulación para la heroína o para la cocaína, porque ese tipo de «vehículos» neurofarmacológicos con los que se viaja a nuestro alterado interior es, en principio, incontrolable: los costes para la sociedad son demasiado elevados porque estas drogas destruyen el organismo. La heroína y la cocaína limitan la capacidad de actuación del individuo y crean dependencia. Un simple cálculo coste-beneficio demuestra que el estado de consciencia que provocan la heroína y la cocaína no debiera integrarse nunca en nuestra sociedad.

¿Creencias libres igual a drogas libres?

Por otra parte, el estado anímico que provocan las sustancias psicoactivas mencionadas al principio, no tiene por qué excluirse de nuestra cultura. En el artículo 18 de la Declaración de Derechos Humanos se dice: «Toda persona tiene derecho a libertad de pensamiento, de consciencia y de religión; este derecho incluye la libertad de cambiar de religión o de convicciones, individual y colectivamente, en público y en privado, y a manifestarlo a través de la enseñanza, la práctica, el servicio religioso o la celebración de ritos». En consecuencia, la neuroética tendrá que afrontar la cuestión de las sustancias psicoactivas de forma rigurosa y cuidada, y por tanto, definir qué situaciones del cerebro debieran ser declaradas ilegales. En particular debe ocuparse de las circunstancias en las que, en un caso concreto, puede permitirse la manipulación farmacológica de la propia consciencia.

Una política racional frente a las drogas debiera trazarse como objetivo, resultar convincente para sus destinatarios. A los jóvenes, en particular, buscadores del sentido de la vida y siempre amantes de la aventura, de experiencias límite. Cuando la investigación neurológica está encontrando de forma ininterrumpida nuevas sustancias psicoactivas, cuando el mercado de las drogas se ha globalizado y a través de Internet se pueden obtener libremente recetas para fabricar drogas de diseño, no hay fuerza policial capaz de reprimirlo. Añádase la dificultad de controlar el mercado negro.

Límites al mercado de pastillas

La industria del alcohol trabaja para captar clientes jóvenes. Con ese fin se crearon los llamados *alcopops*, en los que el sabor a alcohol queda enmascarado por el azúcar. De esta forma los fabricantes aprovechan procesos cerebrales de aprendizaje inconscientes. En ese mismo contexto, la neuroética debiera alertar ante las posibilidades disponibles por la industria farmacéutica dejada a su albur. Para ello, sería bueno sustituir la frontera entre sustancias legales e ilegales por la distinción entre intensificación de la cognición y percepción y drogas de estilo de vida.

La neuroética no debe ceñirse a procesos cerebrales. Ha de abordar también el uso inteligente y ordenado de nuestra propia consciencia.

Thomas Metzinger *dirige la unidad de filosofía teórica y neurofilosofía en la Universidad Johannes Gutenberg de Maguncia.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 19

Para saber más

PIHKAL: A chemical love story. A. Shulgin y A. Shulgin. Transform Press, Burgly, California, 1991.

TIHKAL: The continuation. A. Shulgin y A. Shulgin. Transform Press, Burgly, California, 1997.

LSD, mein Sorgenkind. A. Hofmann. dtv, Múnich, 1999.

Die Pforten der Wahrnehmung. A. Huxley. Piper, Múnich, 2005.

Adictos a las nuevas tecnologías

La adicción a las redes sociales y a los teléfonos inteligentes constituye un fenómeno preocupante. Sin embargo, el abuso se debe con frecuencia a otras psicopatologías subyacentes

ENRIQUE ECHEBURÚA

EN SÍNTESIS

Conexiones dañinas

1 El abuso de las redes sociales o de los teléfonos inteligentes puede ser una manifestación secundaria de otros problemas personales, familiares o psicopatológicos.

2 El uso abusivo puede provocar una pérdida de habilidades en el intercambio social y facilitar la construcción de relaciones sociales ficticias.

3 El objetivo terapéutico en las adicciones sin drogas corresponde al reaprendizaje de una conducta controlada.

Las tecnologías de la información y de la comunicación (TIC) están llamadas a facilitarnos la vida, pero también pueden complicárnosla. Los recursos técnicos para acceder a Internet, entre ellos el cada vez más presente teléfono inteligente (*smartphone*), pueden convertirse en un fin y no en un medio, sobre todo entre la población adolescente. La repetición excesiva de un sencillo gesto con los dedos sobre una pantalla táctil de un dispositivo inteligente puede derivar de este modo en trastorno.

Twitter y Facebook, entre otras redes sociales, ofrecen al usuario la posibilidad de conseguir visibilidad ante los demás, reafirmar su identidad ante el grupo y mantenerse conectado con los amigos o seguidores. Un dulce caramelo si se compara con el terror que producen por lo general el anonimato y la soledad [*véase* «Soledad», por E. Stachura; MENTE Y CEREBRO n.º 53, 2012]. En las redes sociales se vuelcan las emociones bajo la protección que ofrece la pantalla y se comparte el tiempo libre. Las personas incluso pueden creerse populares; les crece la autoestima en correspondencia con el engorde de la lista virtual de amigos. En los casos más preocupantes, las redes virtuales pueden «atrapar» al individuo, pues le permiten crearse una falsa identidad y distanciarse de las demás personas (pérdida de contacto personal).

Las TIC, sobre todo los dispositivos como los teléfonos inteligentes, cobran atractivo por sí solas a los ojos adolescentes en los últimos tiempos. Existen diversas razones: la respuesta es rápida; las recompensas, inmediatas, y permiten interactividad y variadas posibilidades para relacionarse. Sin embargo, la práctica excesiva del hábito en apariencia inofensivo puede acabar en una adicción u ocultar problemas personales, familiares o psicopatológicos subyacentes.

Distinguir el buen uso del malo

El uso de las nuevas tecnologías resulta positivo siempre que no se dejen de lado el resto de las actividades sociales y habituales en la vida de un adolescente (estudiar, practicar deporte, ir al cine, salir con los amigos o relacionarse con la familia). La cara negativa del fenómeno surge cuando existe un abuso por parte del joven, de manera que ese comportamiento le provoca aislamiento y ansiedad, afecta a su autoestima y pierde la capacidad de control. De hecho, cualquier inclinación desmedida hacia alguna actividad puede desembocar en una adicción, exista o no una sustancia química de por medio.

Conectarse a la Red nada más despertarse, al llegar a casa o justo antes de acostarse, y con ello reducir el tiempo dedicado a las tareas cotidianas (comer, dormir, estudiar o charlar con la familia) son algunos de los comportamientos usuales del adicto a las redes sociales o, en su caso, a las nuevas tecnologías. Es decir, más que el número de horas, el factor determinante en la adicción es el grado de interferencia negativa que ejerce

ISTOCKPHOTO / LILIBOAS

NO ME PASA NADA

De manera similar a lo que sucede con las drogas, resulta difícil que un adicto a las redes sociales se considere como tal. Por lo general, sucesos negativos (fracaso escolar, trastornos de conducta, mentiras reiteradas, aislamiento social, entre otros) dan la señal de alarma a padres y educadores.

Señales de alerta

Las principales señales de alarma que denotan la conversión de una afición en una adicción son:

- Privarse de sueño (menos de 5 horas) para estar conectado a la Red, a la que se dedica un tiempo excesivo de conexión.
- Descuidar otras actividades importantes, como el contacto con la familia, las relaciones sociales, el estudio o el cuidado de la salud.
- Recibir quejas en relación con el uso de Internet de alguien cercano, como los padres o los hermanos.
- Pensar en la Red a todas horas, incluso cuando no se está conectado a ella; mostrar una irritación excesiva cuando la conexión falla o resulta muy lenta.
- Intentar limitar el tiempo de conexión sin conseguirlo; perder la noción del tiempo.
- Mentir sobre el tiempo real que se está conectado.
- Aislarse socialmente, mostrarse irritable y empeorar el rendimiento en los estudios.
- Sentir una euforia y activación anómalas cuando se está delante de la pantalla.

ese comportamiento en la vida cotidiana del afectado. Así, el teléfono inteligente puede crear dependencia en individuos que consideran el dispositivo indispensable para la vida y que no saben cuándo deben prescindir de él. Su atención a los mensajes que reciben es constante, por lo que con frecuencia desatienden otras actividades, incluso la comunicación cara a cara, para contestar a los contactos virtuales.

En un estudio británico desarrollado en 2011 por Ofcom, ente regulador del Reino Unido para el sector de las telecomunicaciones, un 15 por ciento de los adolescentes admitía leer menos a causa del *smartphone*; un 34 por ciento afirmaba que lo usaba durante las comidas; el 40 por ciento reconoció que lo encendía nada más despertarse, y un 65 por ciento, que trasteaba con el aparato mientras socializaba con otras personas.

La mensajería inmediata, como el exitoso WhatsApp, favorece de alguna manera ese uso abusivo. La llegada de mensajes es perceptible siempre que se tiene conectado el teléfono a la Red. Por otro lado, la aplicación propicia las conductas controladoras. Se sabe si un individuo se halla en línea o a qué hora se ha conectado por última vez con solo echar un vistazo al dispositivo. También puede originar problemas de exclusión social (cuando una persona ve que no la incorporan a un grupo), de malentendidos (peleas o discusiones por no entender el tono irónico de un mensaje o considerarlo controlador) o de pérdida de intimidad (posibilidad de «copia y pega»).

Con todo, no debe confundirse el mal uso de las redes sociales con la adicción a ellas. En este último caso existe una pérdida de control, una absorción mental y una interferencia grave en la vida cotidiana (en la escuela, en la familia o en el ámbito social). Los comportamientos del usuario se tornan automáticos, emocionalmente activados y con poco control cognitivo sobre el acierto o error de la decisión. El adicto sopesa los beneficios de la gratificación inmediata, pero no repara en las posibles consecuencias negativas a largo plazo. Por ello, el abuso de las comunidades virtuales puede facilitar el aislamiento, el bajo rendimiento, el desinterés por otros asuntos, los trastornos de conducta y el quebranto económico (por la compra desmesurada de videojuegos, por ejemplo), así como el sedentarismo y la obesidad.

Diversos fenómenos advierten de que la adicción se ha instalado en el individuo: el uso excesivo va asociado a una pérdida de control, existen síntomas de abstinencia (ansiedad, depresión, irritabilidad) ante la imposibilidad temporal de acceder a la Red, se establece un estado de tolerancia (necesidad creciente de aumentar el tiempo de conexión en línea para sentirse satisfecho) y el comportamiento repercute de forma negativa en la vida rutinaria.

Las consecuencias del uso abusivo de un teléfono inteligente suponen, asimismo, una diversidad de efectos negativos: existe una focalización atencional en torno al dispositivo y sus aplicaciones, se reduce la actividad física, y no se es capaz de diversificar el tiempo e interesarse por otras actividades o temas. El sujeto muestra ansia por las redes sociales y se produce un flujo de transrealidad que recuerda la experiencia adictiva de las drogas. Se crea un efecto bola de nieve, ya que los problemas se extienden a todas las parcelas personales (salud, familia, escuela y relaciones sociales).

En definitiva, la dependencia y la supeditación del estilo de vida al mantenimiento del hábito conforman el núcleo central de la adicción. Así, la dependencia a las redes sociales no se caracteriza tanto por el tipo de conducta implicada, sino por la forma de relación que el sujeto establece con ella. Todo esto puede desembocar en una especie de analfabetismo relacional y facilitar la construcción de relaciones sociales ficticias.

Amenazas en línea

Además de la adicción, las redes sociales y las tecnologías de la información y de la comunicación comportan otras conductas de riesgo. Entre ellas, el acceso a contenidos inapropiados (pornográficos o violentos), el ciberacoso o la pérdida de intimidad. Asimismo, pueden incitar a la comisión de delitos (carreras de coches ilegales, por ejemplo).

Como ya se ha dicho, los adolescentes constituyen un grupo especialmente vulnerable a este trastorno por su tendencia a buscar sensaciones novedosas. A ello se suma su habituación y familiarización con Internet y las nuevas tecnologías. Sin embargo, existen sujetos más sensibles a desarrollar un comportamiento de dependencia y de falta de control. Solo hace falta pensar en la amplia disponibilidad ambiental de las TIC en las sociedades desarrolladas y el número reducido de personas que manifiesta problemas de adicción para confirmarlo.

Factores de riesgo

Ciertas características de personalidad o estados emocionales aumentan la vulnerabilidad psicológica a la adicción. Destacan la impulsividad, la disforia (estado anormal del ánimo que el sujeto experimenta como desagradable y que se caracteriza por oscilaciones frecuentes del humor), la intolerancia a los estímulos displacenteros —tanto físicos (dolores, insomnio o fatiga) como psíquicos (disgustos, preocupaciones o responsabilidades)— y la búsqueda exagerada de emociones fuertes que se traduce en el deseo de manifestar una transgresión de las normas. Además, cabe la posibilidad de que el uso abusivo de las comunidades virtuales favorezca las conductas histriónicas y narcisistas, cuando no deformadoras de la realidad (por ejemplo, alardear del número de amigos agregados).

En ocasiones, un problema de personalidad subyace a la adicción: una timidez exagerada, una baja autoestima o un rechazo de la imagen corporal, entre otros, pueden contarse entre estas. Trastornos psiquiátricos previos (depresión, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, fobia social u hostilidad) aumentan, asimismo, la conducta adictiva a las TIC y a las comunidades virtuales. El ambiente también influye. El aislamiento social o las relaciones con un grupo de personas habituadas a utilizar en exceso las nuevas tecnologías pueden incitar al adolescente a «engancharse». Esta tendencia a dejarse influir por el entorno o a compensar en el mundo virtual las carencias del mundo real se intensifica cuando no existe un ambiente familiar cohesionado capaz de modular los impulsos del joven.

Otras veces se trata de sujetos que se sienten insatisfechos con su vida o que carecen de un afecto consistente, déficits que intentan resolver con un mundo imaginario. Los dispositivos móviles de última generación actúan como una suerte de «prótesis tecnológica». Más que de un perfil de adicto a las nuevas tecnologías debe hablarse en estos casos de una persona propensa a sufrir adicciones. El contenido concreto del trastorno va a estar marcado por la disponibilidad ambiental.

Estrategias preventivas

En términos generales, debe enseñarse al adolescente a hacer un uso razonable de las nuevas tecnologías. Para ello, especialmente durante la infancia, hay que elaborar, junto con el niño, una planificación horaria de las distintas tareas que deberá realizar durante el día. También se recomienda limitar el tiempo de conexión (unas 1,5 horas diarias, excepto los fines de semana) y revisar los contenidos. Los padres y educadores deben instruir a los menores en configurar su intimidad, lo que implica, por ejemplo, explicarles que no deben exponer datos personales ni fotografías comprometedoras. Algunos adolescentes acceden a desvelar su intimidad por la presión del grupo, el sentimiento de pertenencia o el deseo de transgredir. Si el sistema preventivo falla, hay que

El joven adicto utiliza las redes sociales para escapar de la vida real y mejorar su estado de ánimo

DREAMSTIME / VCLEMENTS

ATRAPADO EN LA RED
Las comunidades virtuales pueden «atrapar» a un individuo al permitirle elaborar una falsa identidad, distanciarse del contacto físico con otras personas o distorsionar el mundo real.

PROGRAMAS DE TRATAMIENTO

Algunos de los centros que tratan adicciones o problemas de salud mental en general disponen de un programa específico para la adicción a Internet. Entre ellos:

Centro de Tratamiento y Desintoxicación de Adicciones Llaurant La Llum

Partida de Terrabona, s/n
Picassent, Valencia
www.llaurantlallum.com

Capio Nightingale Hospital

Lisson Grove, 11-19
Marylebone, Londres
www.nightingalehospital.co.uk

darles seguridad para que, en el caso de que surja un problema, acudan a los padres o educadores en busca de ayuda.

Resulta conveniente que los progenitores participen de forma activa en la relación de sus hijos con Internet y las redes sociales: deben navegar con ellos en la Red, saber a qué páginas acceden e interactuar con ellos en su mismo lenguaje. En el ámbito escolar se requiere la alfabetización digital de los educadores. Asimismo, padres y docentes deben ayudar a los jóvenes a que desarrollen la habilidad de la comunicación cara a cara, lo que, entre otras cosas, supone: limitar el uso de aparatos tecnológicos y pactar las horas de uso; fomentar la relación con otras personas; potenciar aficiones tales como la lectura, el cine y otras actividades culturales; estimularles en la práctica del deporte y las actividades en equipo; desarrollar tareas grupales, como las vinculadas al voluntariado, y estimular la comunicación y el diálogo en la propia familia.

Tratamiento del trastorno

Como también ocurre en el ámbito de las drogas, en la adicción a las redes sociales o a los dispositivos tecnológicos resulta difícil que un adicto se considere como tal. Por lo general, un suceso negativo (fracaso escolar, trastornos de conducta, mentiras reiteradas, aislamiento social, problemas económicos, presión familiar, etcétera) desencadena la toma de consciencia del problema en los padres u otros familiares, más que en el propio afectado.

En el ámbito de las adicciones químicas (tabaquismo, alcoholismo, dependencia a opiáceos, etcétera) la meta terapéutica suele consistir en la abstinencia total de la sustancia en cuestión. En cambio, en el tratamiento de las adicciones sin drogas (con excepción del juego patológico) resulta implanteable ese mismo objetivo ya que se trata de conductas que, a pesar de estar descontroladas, son necesarias en la vida cotidiana, como conectarse a la Red o hablar por teléfono móvil. Por ello, el objetivo terapéutico debe centrarse en el reaprendizaje del control de la conducta.

Las vías de intervención postuladas presentan gran similitud en todos los casos descritos. A corto plazo es importante el aprendizaje de respuestas de afrontamiento adecuadas ante las situaciones de riesgo (técnicas de control de estímulos). En

Decálogo del uso inteligente del *smartphone*

1. Limitar el tiempo de conexión para que el teléfono inteligente no se encuentre activo cuando se desarrollan actividades incompatibles con su uso (si se está en clase, estudiando o con otra persona en comunicación cara a cara).
2. Apagarlo cuando se va a dormir; respetar las horas de sueño.
3. Evitar, en los momentos fuera de línea, cualquier estímulo que pueda llamar la atención o provocar la tentación de mirar el dispositivo (sonido, tono de llamada, vibración). Ello ayuda a centrarse en la actividad que se desarrolla.
4. No llevar encima el teléfono inteligente o mantenerlo apagado en actividades de ocio o tiempo libre (salida a la playa, al monte, al cine, etcétera). De ese modo podrá disfrutar por completo del momento.
5. Cuidar las relaciones interpersonales cara a cara. Evitar dejar el móvil en un lugar visible (encima de la mesa, en las manos) cuando se está manteniendo una conversación con otra persona.
6. Apagar el teléfono inteligente cuando ya no se necesite su uso. Si se quiere utilizar una de sus aplicaciones que no requiera la conexión en línea, puede desactivar la itinerancia de datos (el 3G o la conexión a Internet) para posponer la llegada de mensajes de WhatsApp.
7. Planificar más actividades diarias en las que el uso del aparato esté restringido o no sea necesario (prácticas deportivas, de ocio, encuentros sociales).
8. Establecer unas reglas personales sobre el uso del WhatsApp: utilizarlo para mensajes informativos o envío de fotografías, pero no para sustituir las relaciones personales cara a cara, por ejemplo. Cuidar las relaciones verdaderas.
9. Configurar la intimidad de forma adecuada. No mostrar datos personales ni imágenes comprometidas.
10. Buscar un equilibrio entre las relaciones en línea y las directas.

ISTOCKPHOTO / PIXELEMBARGO

ISTOCKPHOTO / MEREDITH MULLINS

EDUCACIÓN NECESARIA
Hay que enseñar a los jóvenes y adolescentes a hacer un uso razonable de las nuevas tecnologías. Es una función fundamental de los padres y educadores enseñarles a configurar su intimidad en las redes sociales.

la adicción a las redes sociales se trata de ejercer un control sobre el horario y la frecuencia de conexión a la Red, así como de eludir los lugares de riesgo (aislarse en la habitación para navegar por Internet). A medida que avanza el tratamiento, el control de estímulos tiende a hacerse menos estricto, pero la persona debe seguir unas reglas de conducta determinadas.

A medio plazo, una vez reasumido el control de la conducta, la terapia de mantenimiento requiere actuar sobre la prevención de recaídas. Se trata de identificar situaciones de riesgo y de aprender respuestas adecuadas para el afrontamiento de las mismas. Si una persona se mantiene alejada de la adicción durante un período prolongado (uno o dos años), la probabilidad de recaída disminuye de forma considerable. A medida que aumenta temporalmente el control de la conducta y que se es capaz de enfrentarse con éxito a las diversas situaciones presentadas en la vida cotidiana, el sujeto experimenta una percepción de control, la cual aumenta la expectativa de éxito en el futuro. Por último, y más a largo plazo, conviene solucionar los problemas específicos (de ansiedad, depresión, de pareja) e introducir cambios en el estilo de vida del individuo, de modo que sea capaz de hacer frente con éxito a las dificultades de la vida cotidiana y de obtener otras fuentes de gratificación alternativas al mundo virtual.

Según confirmó Kimberly S. Young, de la Universidad de San Buenaventura, la mayoría de un total de 117 adultos con adicción a Internet conseguía controlar los problemas del trastorno a través de un tratamiento psicológico cognitivo-conductual de 12 sesiones. Esta mejoría se mantuvo a los seis meses de seguimiento. Daniel King, de la Universidad de Adelaida, y sus colaboradores adaptaron el mismo enfoque terapéutico para tratar, en su caso, a un adolescente de 16 años con adicción a Internet. Los resultados fueron también positivos.

En conclusión, el objetivo terapéutico en las adicciones sin drogas se basa en el reaprendizaje de la conducta de una forma controlada. Concluida la intervención inicial, los programas de prevención de recaídas, en los que se prepara al sujeto para afrontar las situaciones críticas y abordar la vida cotidiana de una forma distinta, pueden reducir de manera notable el riesgo de volver a caer en la adicción.

Enrique Echeburúa *es catedrático de psicología clínica de la Universidad del País Vasco, investigador del Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Salud Mental (CIBERSAM) y miembro de la Academia Jakiunde.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 61

Para saber más

¿Adicciones sin drogas? Las nuevas adicciones. E. Echeburúa. Desclée de Brouwer, Bilbao, 1999.

Cognitive behavior therapy with Internet addicts: Treatment outcomes and implications. K. S. Young en *Cyberpsychology & Behavior,* vol. 10, n.º 5, octubre de 2007.

Adolescentes y nuevas tecnologías: ¿innovación o adicción? J. L. Matalí y J. A. Alda. Edebé, Barcelona, 2008.

Adicción a las nuevas tecnologías en adolescentes y jóvenes. Dirigido por E. Echeburúa, F. J. Labrador y E. Becoña. Pirámide, Madrid, 2009.

Adicción a Internet y redes sociales. Tratamiento psicológico. M. Chóliz y C. Marco. Alianza Editorial, Madrid, 2011.

Adicción a las redes sociales y a las nuevas tecnologías en jóvenes y adolescentes. Guía para educadores. E. Echeburúa y A. Requesens. Pirámide, Madrid, 2012.

Cognitive-behavioral approaches to outpatient treatment of Internet addiction in children and adolescents. D. L. King, P. H. Delfabbro, M. D. Griffiths y M. Gradisar en *Journal of Clinical Psychology*, vol. 68, n.º 11, págs. 1185-1195, noviembre de 2012.

Adictos a la inanición

La anorexia puede constituir un trastorno psiquiátrico grave, que engendra una adicción compulsiva a la inanición

TRISHA GURA

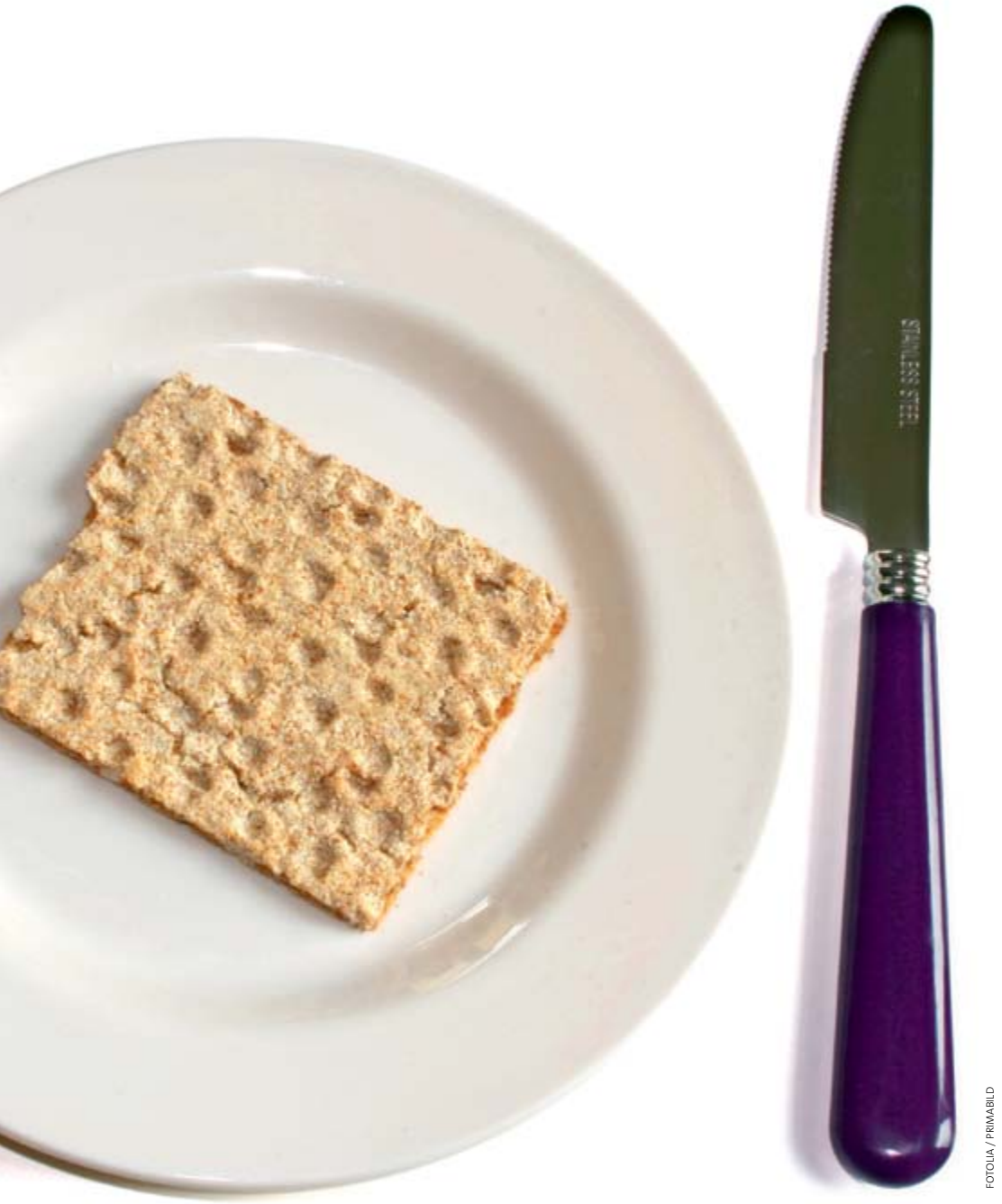
Una publicación sensacionalista norteamericana condensa en pocas palabras «lo que todo el mundo sabe» sobre la anorexia nerviosa. En una entrevista, la actriz Christina Ricci, que la había sufrido, culpaba a las exigencias que el éxito conlleva. El titular clamaba: «Hollywood me hizo anoréxica».

¿De verdad? La anorexia, es cierto, se caracteriza por el seguimiento compulsivo de dietas hipocalóricas, acompañadas de ejercicio físico, para adelgazar. La delgadez ha adquirido una prestigiosa valoración social —en la «cultura» de Hollywood— y se ha convertido, al parecer, en obsesión contagiosa. Estar esbelto es una cosa; demacrado, otra muy distinta. Traspasar la divisoria entraña la pérdida de un instinto elemental, básico para la supervivencia: comer cuando se siente hambre, algo que ningún valor social debería atreverse a tocar.

Y hay más. Las presiones socioculturales no pueden explicar fácilmente por qué las víctimas de este mal, cuya extremada delgadez nos espanta, opinan de sí mismas que están gruesas. Las anoréxicas suelen afirmar que se encuentran más alerta y con mayores energías durante el ayuno; de hecho, la inanición acelera su ritmo metabólico, en abierto contraste con la disminución metabólica que experimenta cualquiera cuando ayuna.

Tales misterios demandan una explicación biológica. Tratando de hallar alguna, se están sondeando los cerebros de personas anoréxicas. De tales trabajos aparece un nuevo retrato de la anorexia: el de una enfermedad mental polifacética, cuyos efectos trascienden, con mucho, los trastornos del apetito. Este mal va acompañado de perturbaciones en los circuitos cerebrales de recompensa y puede desembocar en una incapacidad general para gozar de la vida, sea por la comida, el sexo o los premios de la lotería. La anorexia, en este aspecto, comparte ciertas características propias de la drogodependencia, siendo la droga aquí la propia privación.

DESEO DE HAMBRE
Las investigaciones sugieren que las personas anoréxicas sienten mayor placer al ayunar que al comer, tanto, que incluso puede engendrarles adicción.



FOTOLIA / PRIMABILD

El estudio de la anorexia puede, pues, proporcionar una comprensión más honda de los mecanismos cerebrales de producción de placer y de cómo algo tan duro de soportar como la laceria o el ascetismo extremo pudiera, extrañamente, desembocar en una forma de hedonismo.

Según estimaciones del Instituto Nacional de Salud Mental estadounidense, entre un 5 y un 37 por 1000 de las mujeres norteamericanas —adolescentes o adultas— sufren anorexia; en el caso masculino, la proporción es diez veces menor. Al menos dos terceras partes de estas enfermas no alcanzan una recuperación completa, ni siquiera tras años de tratamiento, que en la actualidad consiste, sustancialmente, en psicoterapia. El resultado es que la mortalidad por anorexia entre mujeres jóvenes alcanza el 20 por ciento, la más elevada de todas las asociadas a enfermedades mentales en ese colectivo. Según los especialistas, la reducción de tan elevada mortalidad exigirá metodologías de nuevo cuño. «Desde hace mucho se viene culpando a la familia y a los medios de comunicación», afirma Walter Kaye, de la Universidad de California en San Diego. «Pero los trastor-

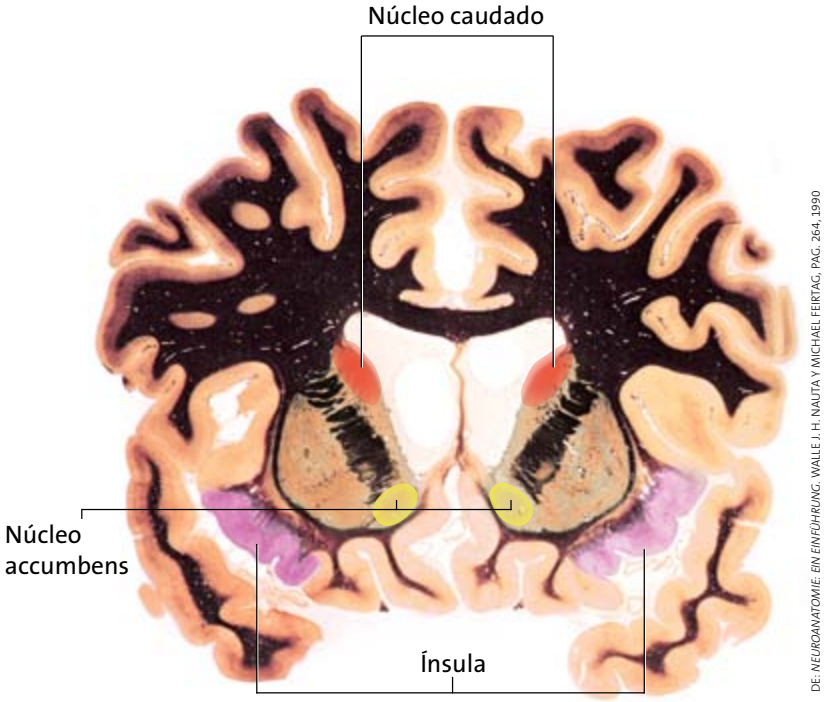
EN SÍNTESIS

Privación de goces

1 Los estudios constatan que la anorexia constituye una enfermedad mental polifacética cuyos efectos se extienden mucho más allá del apetito.

2 La anorexia se acompaña de perturbaciones en los circuitos de recompensa del cerebro que pueden volver, a las pacientes, incapaces de disfrutar de los placeres de la vida, trátese de la comida, el sexo o un premio de la lotería. Algunos científicos comparan la anorexia con la drogodependencia.

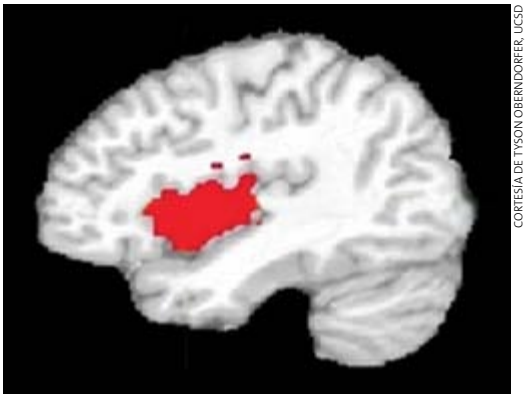
3 Los factores de riesgo biológico de esta enfermedad parecen ejercer gran parte de su insidioso poder en la pubertad, lo que subraya la importancia de tomar medidas preventivas. Parece que una predisposición genética contribuye a desarrollar dicho trastorno.



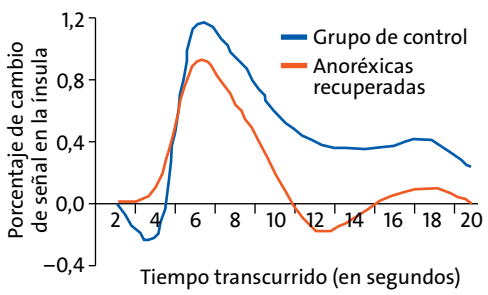
DE: *NEUROANATOMIE: EIN EINFÜHRUNG*, WALLE J. H. NAUTA Y MICHAEL FEIRTAG, PAG. 264, 1990

A LARGO PLAZO

El centro de recompensa a través del núcleo accumbens en personas que han pasado por una anorexia reacciona de forma débil ante los eventos alegres. En cambio, el núcleo caudado presenta una mayor alteración; se trata de una estructura involucrada en la evaluación de consecuencias a largo plazo. También la ínsula muestra patrones de reacción inusuales (*figura inferior*).



CORTESÍA DE TYSON OBERNDORFER, UCSD



DE: «ALTERED REWARD PROCESSING IN WOMEN RECOVERED FROM ANOREXIA NERVOSA». ANGELA WAGNER ET AL. EN *AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY*, VOL. 164, Nº. 12, 2007

ÍNSULA SILENCIOSA

En un grupo de control compuesto por mujeres que siempre habían comido normalmente, el sabor del agua azucarada provocó la activación de la ínsula (*rojo*), región cerebral que interviene en el procesamiento de sabores. En cambio, la ingesta de agua azucarada provocó, en promedio, una activación de la ínsula menor en el cerebro de pacientes con anorexia que se habían recobrado (*línea roja*) en comparación con las participantes sanas (*línea azul*), lo que sugiere que las anoréxicas no pueden apreciar plenamente las comidas de buen sabor.

nos de la alimentación son de carácter biológico; los tratamientos idóneos habrán de provenir de enfoques más fundados en la biología.»

El ayuno, una droga

Casi todo el mundo aborrece ponerse a dieta. Pero cuando una persona con anorexia la practica, la realidad es que se siente mejor —más despierta, con más vitalidad— cuando ayuna. Los anoréxicos sí experimentan la mordedura del hambre; lo que hacen es, sencillamente, buscar formas de superarla. La dieta se convierte en una realización, en el logro definitivo, una opción que una cierta clase de seguidores de un régimen aprende a desear con ansia.

En los anoréxicos de uno y otro sexo, la privación de alimento puede funcionar como una droga adictiva, explica Valerie Compan, del Centro Nacional de Investigación Científica de Francia en Montpellier. Casi todas las drogas de abuso actúan sobre los circuitos naturales de recompensa del cerebro —y en particular, sobre un nodo de sendas de placer, denominado núcleo accumbens— y elevan las concentraciones de dopamina, un neurotransmisor. La liberación de dopamina suscita sensaciones gratas y provoca también el «subidón» de muchas drogas. Algunas de tales drogas, entre ellas la conocida como «éxtasis», muy consumida en discotecas y poderosamente adictiva, suprime el apetito, una indicación de que la negativa a comer pudiera surgir de una actividad anómala en el sistema de recompensa del cerebro.

Compan y otros investigadores hallaron en octubre de 2007 una serie de indicios que respaldaban esta idea. Cuando los investigadores inyectaron éxtasis en el núcleo accumbens de ratones, estos roedores empezaron a comportarse como anoréxicos. Al serles ofrecidos alimentos, los animales apenas comieron, y cuando se les privó de comida, no se esforzaron en conseguirla. El equipo estableció que el éxtasis era inhibidor del apetito de estos roedores porque estimulaba un receptor de la serotonina, otro neurotransmisor. La activación de dicho receptor en las neuronas del núcleo accumbens llevó a la producción de TRAC (sigla de transcripto regulado por anfetaminas y cocaína), un neurotransmisor asociado a las dependencias que era, en definitiva, el que deprimía el deseo de comer.

Este mecanismo conecta la activación de circuitos de recompensa cerebral con una falta de

apetito. Y si los dos efectos se dan simultáneamente, puede ocurrir que la persona llegue a asociar la carencia de alimento con la recompensa. De ese modo, una persona podría volverse adicta al hambre misma. «La anorexia pudiera ser una dependencia», explica Compan, «y parece compartir el mismo mecanismo que una droga adictiva».

Luces extintas

Existen otros datos indicativos de que los elementos clave en el problema de la anorexia consisten en perturbaciones de los circuitos de recompensa cerebral. Ciertas investigaciones apuntan a que una adicción al ayuno torna a los anoréxicos incapaces de sentir placer con la comida, lo mismo que les ocurre a los drogodependientes, y seguramente, también con otras formas de satisfacción. Kaye, junto con Angela Wagner, de la Universidad de Pittsburgh, y otros colaboradores efectuaron escáneres de los cerebros de 16 anoréxicas que se habían recuperado, y de un grupo de control de 16 mujeres que siempre habían comido normalmente, mientras unas y otras bebían agua clara o agua azucarada. Todas ellas debían declarar si la bebida les agradaba.

Los investigadores comunicaron en mayo de 2007 que a todas las mujeres del grupo de control les había gustado más el sabor del agua azucarada que el del agua clara, y que la grata sensación del sabor dulce hacía que la ínsula, una estructura cerebral que desempeña un papel importante en el reconocimiento de sabores, apareciese brillante en los escáneres. En cambio, en las mujeres con historial de anorexia, la ínsula respondía mucho más débilmente al sabor dulce; de la observación se desprendía que estas carecían de la facultad de apreciar plenamente los sabores agradables.

La indiferencia de las anoréxicas a las recompensas no se limitaba a las bebidas de buen sabor. En un estudio publicado en diciembre de 2007, el equipo de Kaye hizo que dos grupos de 13 mujeres, similares a los de la prueba anterior, participasen en un juego de decisiones mientras yacían en un escáner de formación de imágenes por resonancia magnética funcional. Las participantes tenían que apostar, diciendo si un número oculto era mayor o menor que 5. Por cada acierto recibirían un premio de 2 dólares, pero perderían 1 por cada respuesta incorrecta.

Las mujeres del grupo de control respondieron como era de esperar ante ganancias y pérdidas,

ISTOCKPHOTO / STOCKPHOTO4U

RISEGO DE ANOREXIA
Las atletas jóvenes pueden correr especial riesgo de anorexia. Ciertos datos llevan a conjeturar que las prácticas de ayuno frecuentes en estas mujeres pudieran activar genes de susceptibilidad a la anorexia.

que iban acompañadas de exclamaciones del tipo «¡Bien! ¡Acerté!» o «¡Bah! ¡He perdido!». Tales reacciones tenían reflejo en los cerebros de las jugadoras: las ganancias encendían una región cerebral denominada estriado ventral anterior, que contribuye al procesamiento de las recompensas inmediatas, mientras que las pérdidas no lo hacían. En contraposición, las mujeres que habían pasado por una anorexia, ni expresaban alegría al ganar, ni desencanto al perder, y sus cerebros mostraban la misma indiferencia: el estriado ventral anterior de estas mujeres ofrecía el mismo aspecto con independencia del resultado de cada ronda del juego, lo que indicaba el arraigo de su indiferencia emotiva en los circuitos de recompensa.

Sin embargo, sus cerebros sí exhibieron, cuando ganaban, una intensificación de actividad en el núcleo caudado, que forma parte del estriado dorsal, y la correspondiente disminución de actividad cuando perdían. Esta región cerebral forma parte de un circuito que contribuye a la planificación y a la evaluación de consecuencias a largo plazo. Es posible que en el cerebro de las anoréxicas se conecten ascetismo y recompensa. Un hallazgo que resulta coherente con la tendencia de las anoréxicas a vivir en el futuro, a tener previstas todas las contingencias y a desdeñar en gran medida el presente. «A quienes sufren anorexia les resulta difícil vivir el aquí y ahora», explica Kaye.

Esa dificultad concuerda con otros rasgos de personalidad compartidos por muchas personas

«La anorexia pudiera ser una dependencia. Parece compartir el mismo mecanismo que la droga adictiva»

—Valerie Compan, del Centro Nacional de Investigación Científica de Francia

FOTOLIA / ROBERT HAMMER

HERMANO PROTECTOR
La testosterona producida en el útero por un gemelo varón puede proteger a su hermano de los trastornos alimentarios. En cambio, la exposición prenatal a estrógeno de una hermana gemela puede precipitarlos.

anoréxicas, entre ellos, ansiedad crónica —entre un 80 y un 90 por ciento de ellas informan de fases de angustia previas a la aparición de la enfermedad— perfeccionismo, definido por la necesidad de evitar los errores y sus consecuencias negativas (como el aumento de peso), y una tendencia a concentrarse en el logro de objetivos. Estos rasgos definen a una persona que se preocupa intensamente por vivir de acuerdo con las reglas de extrema delgadez de su sociedad y aplica todo su perfeccionismo al arte de perder peso.

Los datos apuntan a que bajo la anorexia nerviosa subyace una perturbación de los circuitos cerebrales de recompensa

Este tipo de personalidad y estilo de vida no constituyen precisamente una receta para sentirse satisfecho. Antes bien, la existencia de las personas anoréxicas gira en torno a rituales concebidos para alcanzar una forma anormal de recompensa, en la que tiene mayor peso la evitación de emociones negativas —como la ansiedad intensa o el dolor que causa la crítica ajena— que el sentimiento de encontrarse bien. Desde este punto de vista, la anorexia no guarda relación con la dieta, sino con la forma de afrontar un sufrimiento emotivo intolerable. A estas personas, señala Kaye, «la vida no les resulta remuneradora».

Genes alterados

La raíz de este sufrimiento tal vez resida en formas alteradas de los genes. Hasta el momento, los candidatos más claros son los que ejercen una miríada de efectos sobre el cerebro, lo que es coherente con la idea de que la anorexia emana de una enfermedad mental polifacética y no se reduce a una anomalía concreta en la regulación del apetito. Entre tales genes se contarían los asociados a un receptor de la serotonina, a un receptor de la dopamina y al factor neurotrófico derivado del cerebro, una proteína que desempeña un papel general en el crecimiento de nuevas neuronas y en la conservación de las ya existentes.

Al objeto de explorar más detenidamente la conexión entre la personalidad de los individuos anoréxicos y su singular dotación genética, Kaye, con un equipo internacional de investigadores, entre ellos, Cynthia M. Bulik, de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, se halla empeñada en localizar con exactitud variantes de los genes que muestren correlación con la ansiedad y con una forma de perfeccionismo a la que denominan «obsesionalidad». Los primeros informes se emitieron en 2002; el estudio prosigue todavía. Los análisis preliminares del ADN de 1167 individuos anoréxicos han ido acotando la búsqueda hasta un cierto segmento del cromosoma 1, que contiene al menos 546 genes distintos.

Pero los genes, por sí solos, no pueden dar cuenta completa de la anorexia. Según Bulik y Kelly L. Klump, del departamento de psicología clínica en la Universidad estatal de Michigan, los análisis de ADN de gemelos univitelinos, que comparten casi en su totalidad un mismo ADN, cotejados con los de gemelos dicigóticos (de distinto óvulo, que poseen diferencias genéticas) no permiten justificar más allá del 50 por ciento de la susceptibilidad individual a la anorexia. El ambiente, genes aparte, ejerce una enorme influencia sobre el cerebro.

¿Hasta dónde se puede adelgazar?

A muchas personas les gustaría presumir de poseer muy poca grasa corporal. Pero ¿qué es lo que eso significa? El índice de grasa corporal resulta de dividir la masa del tejido graso por la masa total del cuerpo y multiplicar por 100. Un índice elevado significa que su cuerpo es relativamente fofo; un índice pequeño, relativamente delgado. Para llevar una vida sana y para la reproducción, es esencial cierta cantidad de grasa (*véase* «Grasa esencial» en la tabla). Ese mínimo absoluto es notablemente mayor para las mujeres que para los hombres, a causa de las diferencias hormonales relacionadas con la reproducción, según Cedric Bryant, experto en fisiología deportiva del Consejo Americano del Ejercicio.

Incluso los atletas profesionales suelen poseer más grasa que ese mínimo basal. Los asiduos de los gimnasios, aficionados de categoría «ágiles» tienen algo más de grasa corporal que los atletas, y van seguidos por los individuos en el intervalo «aceptable», personas sanas, pero que quisieran estar algo más delgadas. Las obesas, en cambio, cargan con grasa corporal suficiente para poner en peligro su salud.

La mayoría de los norteamericanos adultos se encuadran entre el extremo superior de «aceptable» y el inferior de «obeso», afirma Bryant, mientras que los anoréxicos que realizan ejercicios agotadores pueden a veces hundirse hasta el intervalo «grasa esencial». En muchos casos, sin embargo, las personas con anorexia no llegan a alcanzar muy bajos índices de grasa corporal porque han llegado a perder tanto tejido muscular que los tejidos grasos constituyen una porción mayor de su masa, explica Bryant.

—Ingrid Wickelgren

Porcentajes básicos de grasa corporal

Clasificación	Mujeres (porcentaje de grasa)	Hombres (porcentaje de grasa)
Grasa esencial	10-13	2-5
Atletas	14-20	6-13
Ágiles	21-24	14-17
Aceptable	25-31	18-24
Obesos	32 o más	25 o más

Fuente: Consejo Americano del Ejercicio

Marejada hormonal

Para estas investigadoras de la anorexia, en el ambiente ha de contarse la pubertad, una etapa compleja en la maduración de la persona, de la que se sabe que constituye uno de los más poderosos desencadenantes de la anorexia nerviosa. De acuerdo con la Asociación Nacional de Trastornos en la Nutrición, al menos el 40 por ciento de los casos de anorexia identificados se dan en jóvenes del sexo femenino y edades entre 15 y 19 años.

Además, en un estudio efectuado en 2007 sobre un colectivo de 772 muchachas gemelas, de edades entre 11 y 18 años, Klump, junto con otros investigadores, señalaba que los trastornos alimentarios raramente se presentaban en ninguna de las gemelas antes de llegar a la menstruación. Las observaciones de Klump guardan coherencia con los resultados publicados por Bulik en 2002 y también con los de estudios anteriores suyos, que señalaban que el componente genético de los trastornos en la ingesta ejerce sus efectos principalmente después de alcanzada la pubertad.

No se sabe de cierto a qué se deben los efectos de la pubertad sobre la activación génica. De acuerdo con una hipótesis propuesta, la marejada de hormonas ováricas, del estrógeno en particular, desempeña una función importante. Klump especula que las hormonas desencadenan la expresión de genes de susceptibilidad a la anorexia y que el efecto es más pronunciado en chicas dotadas de variantes génicas causantes de ansiedad, perfeccionismo y obsesividad.

Pero las hormonas pueden, asimismo, tener responsabilidad en casos de anorexia muy anteriores a la pubertad. En un estudio de marzo de 2008, publicado en *Archives of General Psychiatry*, Klump y sus colaboradores evaluaron en una población de 582 personas gemelas, de edades comprendidas entre 18 y 29 años, la frecuencia de hábitos morbosos en la alimentación, como dietas injustificadas, consumo desmesurado de alcohol por exhibicionismo grupal o ingestión de laxantes. Las mujeres jóvenes con hermanos gemelos comían más saludablemente que las que tenían hermanas gemelas —señalan estas investigadoras— pero, con mayor generalidad, las formas enfermizas de alimentarse, tanto en uno como en otro sexo, eran más reducidas cuando el otro hermano era varón. Es decir, los peores hábitos alimentarios correspondían a las chicas con hermanas gemelas, seguidas por las chicas con hermanos gemelos y, por último, por los chicos con hermanas gemelas. Quienes se alimentaban de forma menos irregular

Las hormonas pueden tener una responsabilidad en casos de anorexia muy anteriores a la pubertad

«Supervivencia del más flaco»

¿Por qué habría de sobrevivir en el acervo génico una predisposición a la anorexia, especialmente cuando una de sus características definitorias es que la mujer deja de menstruar durante tres ciclos consecutivos cuando menos? Shan Guisinger, asociado a la Universidad de Montana, especula que la respuesta puede residir en las ventajas que pudo tener la anorexia para que los humanos primitivos pudieran enfrentarse a las hambrunas.

WIKIMEDIA COMMONS

DELGADEZ HEROICA
Según una teoría sobre los orígenes de la anorexia, las afligidas por este mal pudieran parecerse a la heroína Juana de Arco.

Una hembra cuyos genes la vuelven más activa cuando está medio muerta de hambre pudiera haber contribuido a la supervivencia de su clan en tiempos de penuria: podría forrajear y explorar en busca de alimentos en circunstancias en las que nadie más podría. Los rasgos de perfeccionismo y superación, además, podrían serle de ayuda en sus difíciles excursiones en busca de alimento. La hambruna podría incluso haber activado su anorexia. Y —prosigue la teoría de Guisinger— cuando la comida volviera a ser abundante, la tribu la alimentaría lo suficiente para que recuperase la capacidad de reproducirse.

Aunque la demostración de semejante teoría es imposible, aceptarla puede tener ventajas terapéuticas. Si a una mujer que padece esa enfermedad, tan marcada por la aflicción y la pérdida de la autoestima, se le explica que tal vez lo que sucede es que se encuentra genéticamente programada para ser una Juana de Arco (quien, según Guisinger, debió sufrir de anorexia), la explicación puede servir para que se vea más como una heroína que como una fracasada. Tal vez entienda que la anorexia pudo haber sido un valor positivo en un remoto pasado, pero que en una cultura que hace hincapié en la delgadez en todo momento constituye una enfermedad.

«La explicación confiere sentido a sus experiencias», dice Guisinger, que ha aplicado esa noción en sus tratamientos. «Explica por qué se sienten virtuosas al resistir al hambre, por qué ven grasa en sus cuerpos demacrados y por qué se sienten obligadas a hacer ejercicio. Las pacientes me dicen: "Me ha ayudado a recuperarme".»

eran los varones jóvenes con un hermano gemelo también varón.

¿Qué está ocurriendo? Klump opina que la testosterona forma parte de la respuesta. Y explica: «Sabemos que la testosterona organiza el cerebro antes del nacimiento, y lo "masculiniza". Así pues, la testosterona producida por un gemelo en el seno del útero pudiera proteger a su hermana gemela de trastornos en la alimentación».

La exposición al estrógeno prenatal pudiera precipitar el trastorno en la nutrición; después de todo, los varones del estudio exhibían hábitos de alimentación mucho más saludables si su hermano gemelo era también varón. Algunos investigadores señalan que los fetos femeninos segregan hormonas que pudieran inducir la expresión de genes de susceptibilidad a la anorexia, como el correspondiente al receptor de serotonina o los de moléculas afines. «Sabemos que el estrógeno ejerce efectos sobre genes en el cerebro; y sabemos que el estrógeno es un regulador potente de los receptores de serotonina», afirma Klump.

Tal modelado latente de la arquitectura y funcionamiento cerebral pudiera explicar, al menos en parte, las llamativas diferencias en anorexia asociadas a los distintos sexos. La posible influencia de las hormonas sexuales nos lleva a pensar que bajo la anorexia subyacerían distorsiones de escala relativamente grande en la fisiología cerebral.

Huelgas de hambre

Pudiera darse también que ciertas influencias ambientales externas al organismo humano desencadenasen aspectos genéticos inductores de anorexia. Es probable que uno de ellos sea la

subnutrición misma. Es decir, la carencia de suficientes calorías puede constituir otra «llave de encendido» para los genes de susceptibilidad a la anorexia, además de las subidas de estrógeno de la pubertad.

Shan Guisinger, asociado a la Universidad de Montana, ha señalado que los estirones de crecimiento de la pubertad y, en muchos casos, la intensa participación en deportes, pueden elevar las necesidades calóricas de los jóvenes (de las chicas, sobre todo) hasta valores muy superiores a lo que ingieren. Un estudio realizado en 1999 sobre 1445 atletas de la División 1 de la Asociación Nacional Atlética Universitaria de Estados Unidos respalda la idea de que las jóvenes atletas pueden correr un riesgo especial.

Craig Johnson, director del programa de trastornos alimentarios en la Clínica Psiquiátrica Laureate, de Tulsa, en Oklahoma, y su equipo han observado que más de la tercera parte de las mujeres que ellos encuestaron informaban de actitudes y prácticas que las ponían en riesgo de anorexia: seguían dietas de adelgazamiento, tomaban píldoras adelgazantes o deseaban lograr índices de grasa corporal anormalmente reducidos. De hecho, en estas atletas femeninas se apreció un porcentaje medio de grasa corporal del 15,4 por ciento, un valor que a menudo es inferior al necesario para el desarrollo normal de la menstruación.

Pero ¿acaso es el ayuno el que impulsa a la persona hacia la anorexia, o podría ser, sencillamente, que las propensas a la anorexia sean quienes hacen ejercicio intenso y comen demasiado poco? En favor de la primera hipótesis figura un renombrado estudio que llevaron a cabo Ancel Keys y su grupo en 1944. Para observar cuál sería la mejor forma de alimentar a famélicos prisioneros de guerra, esos investigadores de la Universidad de Minnesota reclutaron a 36 varones jóvenes y redujeron a casi la mitad su ingesta calórica durante 24 semanas.

Durante ese período de hambruna, los sujetos se hallaban obsesionados por la comida, fantaseaban y soñaban con comida. Cuando se les permitió comer normalmente, los voluntarios se saciaron y recuperaron su peso. Algunos de ellos, sin embargo, comenzaron a adoptar conductas cuasi-anoréxicas, a hacer régimen y a quejarse de que tenían demasiada grasa en el vientre, los muslos o las nalgas. El estudio demostró que la privación de alimento, incluso en hombres normales, podría inducir la instauración de anorexia en un pequeño número de individuos propensos.

En previsión de que la hambruna pueda desencadenar el trastorno anoréxico, los expertos están enseñando a entrenadores y profesores de educación física a que presten atención a la posibilidad de que haya jóvenes atletas en peligro. Señalan a los entrenadores que recuerden a sus pupilos que, si no comen lo suficiente, puede decaer su rendimiento y, lo que es peor, incurrir en una peligrosa adicción a la subnutrición.

Christopher Fairburn, de la Universidad de Oxford, ha adaptado una terapia cognitivo-conductual (TCC) para el tratamiento de la anorexia. La TCC, inicialmente diseñada para remediar la depresión, se propone ayudar al paciente de anorexia para que modifique sus destructivos hábitos alimentarios y el estado mental que condujo a ellos. El grupo de Kaye y otros han explorado estrategias de psicoterapia que ayuden a los anoréxicos a disfrutar de la comida, o si no, a valerse de incentivos, para que adopten conductas de alimentación orientadas hacia recompensas inmediatas, en lugar de hacerlo a resultados a largo plazo.

Otra frontera experimental hace uso de la hormona leptina, producida por los lipocitos, con el fin de ayudar a mujeres con historia de anorexia a recuperar la menstruación y posiblemente, también, a desarrollar actitudes más saludables acerca de la comida y de la vida. Compan y sus colaboradores, por otra parte, han ensayado en ratones un compuesto que bloquea la actividad de un tipo de receptor de serotonina, con la esperanza de reducir en el núcleo accumbens sus efectos inhibidores del apetito.

Con el progreso de estas y otras ideas para tratamientos, se aprecia que sus orígenes se remontan a las raíces neurobiológicas, psicológicas y endocrinas de una enfermedad que tal vez se haya formado ya desde el desarrollo embrionario. «Hasta que comprendamos mejor la biología de estas condiciones», opina Kaye, «no será posible idear mejores tratamientos».

Trisha Gura *es bióloga molecular y autora de* Lying in weight: The hidden epidemic of epic disorders in adult women *(HaperCollins, 2007).*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 44

Para saber más

Puberty moderates genetic influences on disordered eating. K. L. Klump, P. S. Perkins, S. A. Burt, M. McGue y W. G. Iacono en *Psychological Medicine*, vol. 37, págs. 627-634, marzo de 2007.

The genetics of anorexia nervosa. C. M. Bulik, M. C. Slof-Op't Landt, E. F. van Furth y P. F. Sullivan en *Annual Review of Nutrition*, vol. 27, págs. 263-275, abril de 2007.

Anorexia induced by activation of serotonin 5-HT4 receptors is mediated by increases in CART in nucleus accumbens. Alexandra Jean et al. en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 104, n.º 41, págs. 16.335-16.340, octubre de 2007.

Intrauterine hormonal environment and risk of developing anorexia nervosa. Marco Procopio y Paul Marriott en *Archives of General Psychiatry*, vol. 64, n.º 12, págs. 1402-1408, diciembre de 2007.

Under- to over-eating: How do serotonin receptors contribute? V. Compan en *Future Neurology*, vol. 8, n.º 6, págs. 701-714, diciembre de 2007.

Ludopatía cibernética

Los juegos de azar y las apuestas crean dependencia, constatan los estudios neurobiológicos. Y las ofertas a través de televisión e Internet multiplican la tentación. ¿Nos hallamos ante una amenaza social?

DANIELA SIMON

EN SÍNTESIS

Adicción al juego virtual

1 Las páginas de apuestas por Internet aumentan el acceso a los juegos de azar y, con ello, el riesgo de casos de ludopatía.

2 El cerebro de los ludópatas muestra una actividad del sistema mesolímbico menor en comparación con el de los jugadores sanos, por lo que deben apostar cada vez más para sentirse bien.

3 Las personas con predisposición genética, personalidad frágil o carencia de estrategias antiestrés, así como los jóvenes, son grupos de riesgo.

Betandwin, mybet, starbet o cualquier otro nombre. Para apostar no hace falta salir de casa. Con la ayuda de las agencias de apuestas virtuales, podemos convertir en un casino la salita de estar; bastan un ordenador o la caja tonta. Podemos jugar al póquer o a la ruleta, apostar, si nos place, por un último gol del Bayern de Múnich o del Real Madrid diez minutos antes de la terminación del partido. Pero lo que en apariencia es un emocionante entretenimiento al final de la jornada laboral representa, para los expertos en adicciones, un motivo de preocupación: el acceso al juego desde casa podría multiplicar el fenómeno de la ludopatía.

¿Quién no ha tentado nunca la suerte en una apuesta sobre un resultado de la liga de fútbol o enviando un SMS con la respuesta a una pregunta en uno de los infinitos programas de televisión que ofrecen esa opción? No obstante, la tentación permanente no es el único factor de riesgo. Tobias Hayer, de la Universidad de Bremen, aclara: «En cuanto se apuesta desde casa, desaparece el factor de control social, ya que aparte del que ofrece la apuesta, nadie ve si juega y cómo lo hace. Además existen menos trabas cuando podemos apostar en pijama».

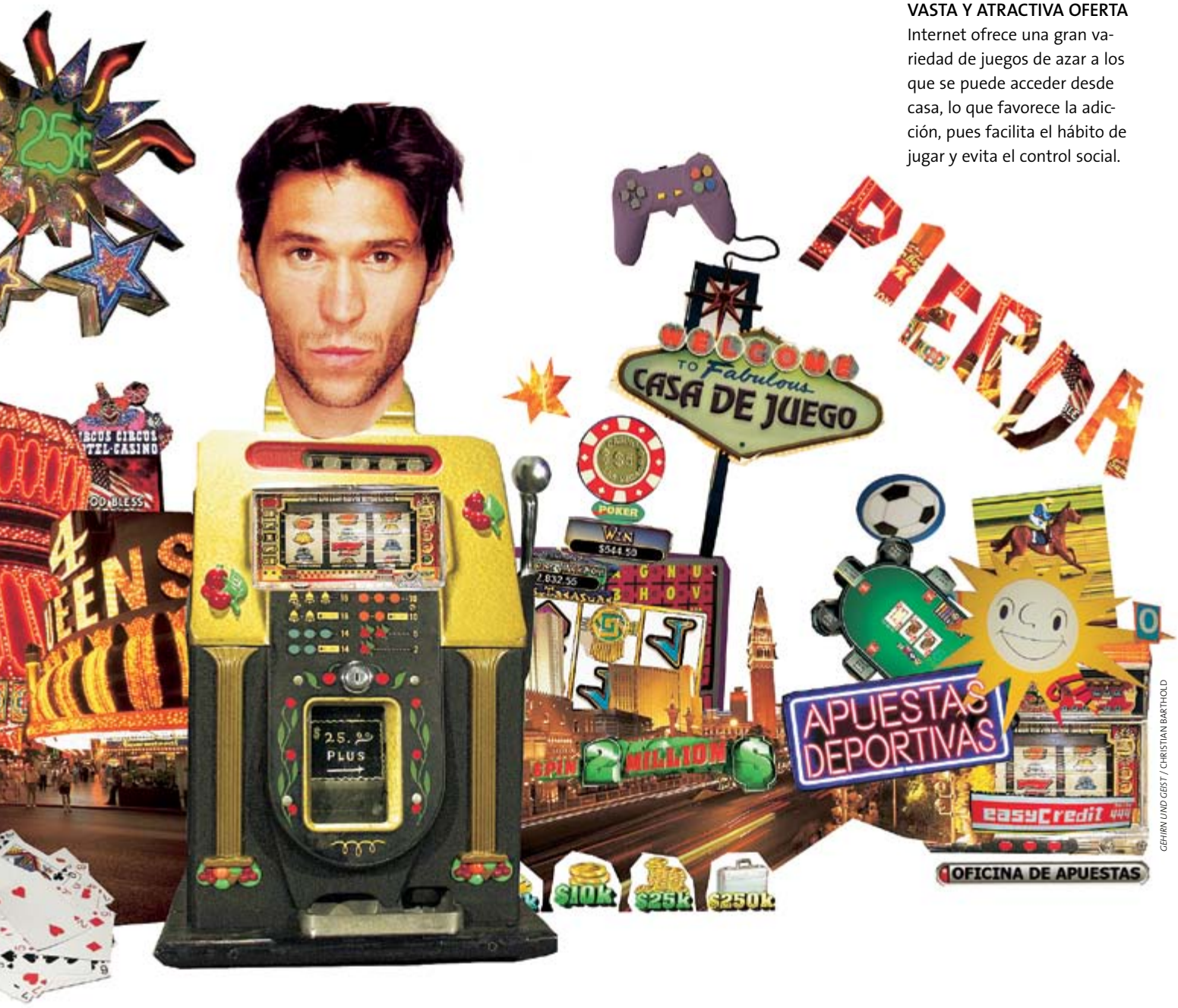
Las páginas de las casas virtuales de juego en Internet se han convertido en paraíso de ludópatas. Lo demostraron Robert Wood y Robert Williams, sociólogos de la Universidad de Lethbridge. En 2004 llevaron a cabo un estudio piloto sobre los hábitos de 1920 jugadores en línea. El resultado fue alarmante: el 42,7 por ciento de los participantes en el estudio eran jugadores con problemas de dependencia, y había un 23,9 por ciento en situación de riesgo.

A diferencia de quienes consideran una patología del comportamiento la conducta del jugador enfermizo, otros expertos hablan de una adicción del mismo orden que la heroinodependencia. En efecto, la atracción patológica a apostar suele ir acompañada de un endeudamiento económico enorme y de consecuencias sociales negativas. Más de uno ha perdido en un abrir y cerrar de ojos todas sus posesiones, además de su trabajo y familia.

Huellas en el cerebro

Cuando ya no existe ninguna posibilidad de participar en esta persecución frenética en pos de la suerte, los afectados reaccionan de forma descontrolada con temblores o estallidos de agresividad. Sabine Grüsser-Sinopoli, directora del grupo interdisciplinar de investigación de las dependencias, adscrito a la Universidad Charité de Berlín, demostró que los adictos reaccionan ante la simple visión de una mesa de ruleta o de una tragaperras con un estado de sobreexcitación y un sentimiento intenso de deseo. Lo mismo que los drogadictos ante las sustancias euforizantes.

No fue en 2005 ninguna sorpresa descubrir que el apostar deja huellas en el cerebro; en particular, en el sistema de recompensa, lo mismo que las dependencias «clásicas». Debemos ese hallazgo a



VASTA Y ATRACTIVA OFERTA
Internet ofrece una gran variedad de juegos de azar a los que se puede acceder desde casa, lo que favorece la adicción, pues facilita el hábito de jugar y evita el control social.

GEHIRN UND GEIST / CHRISTIAN BARTHOLD

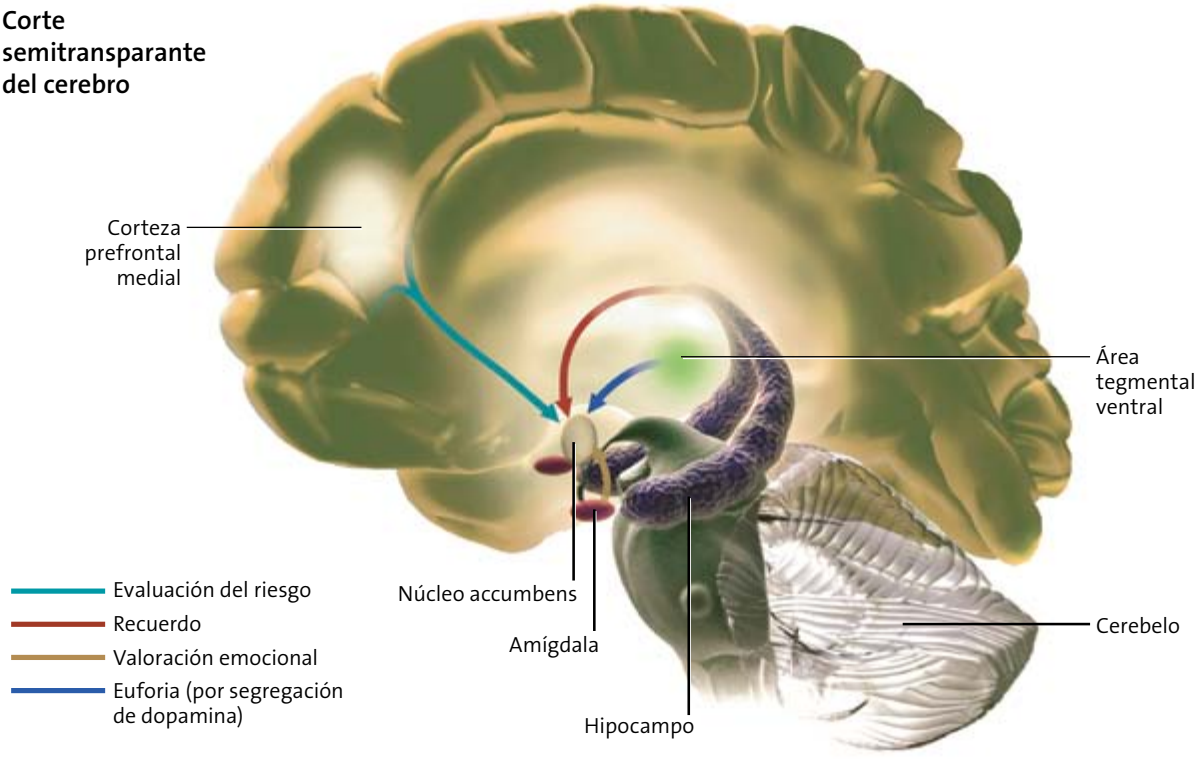
Así se genera la dependencia en el cerebro

El sistema mesolímbico reacciona ante una amplia variedad de estímulos. Una función clave en el sistema de recompensa la desempeña el núcleo accumbens. Dicha estructura reacciona ante la comida, el sexo o una especial emoción de la apuesta en un juego de azar. Se dan diferencias de intensidad para los distintos agentes; la reacción ante la cocaína u otras drogas diverge de la que se produce ante una inocua salchicha. En función de la intensidad se segrega el transmisor dopamina por el área tegmental ventral, lo que produce una estimulación del núcleo accumbens. La consecuencia directa es el estado de euforia.

Pero no solo tamaña embriaguez de bienestar y alegría marca la necesidad posterior de repetir la acción. Diversas áreas cerebrales analizan la situación y proporcionan al núcleo accumbens informaciones adicionales: la amígdala valora cuán placentera resultó una situación. La evaluación de los riesgos asociados al evento se realiza en el centro del corteza prefrontal, en el lóbulo frontal. Las coordinadas necesarias de «dónde» y «cómo» en relación a la experiencia del evento de recompensa son aportadas por el hipocampo, la puerta de entrada a la memoria.

Para evitar una sobreexcitación dañina del sistema, en caso de estimulaciones crónicas se atenúa la respuesta. Queda mucho por averiguar sobre dicho proceso de amortiguamiento, aunque parece ser que es precisamente en esta fase de habituación cuando se establece la adicción cerebral: la sensación ansiada solo se produce si las apuestas son más frecuentes o de mayor importe cada vez. Por último, el adicto reacciona con ansiedad ante la mera visión de su objeto de deseo.

Corte semitransparante del cerebro



GEHIRN UND GEIST / MEGANIM

Jan Reuter y Christian Büchel, de la Clínica Universitaria de Hamburgo-Eppendorf. Con la técnica de tomografía por resonancia magnética funcional, analizaron la actividad cerebral de doce jugadores habituales a los que se les permitió participar en la especialidad que mayor emoción les provocaba: los naipes con apuesta económica. A los voluntarios se les presentaban dos cartas boca abajo. Mediante el teclado debían descubrir la carta que ocultaba diamantes rojos. Si acertaban, su cuenta inicial de 15 euros se incrementaba en uno más. Pero si salían picas o tréboles, la suma se reducía en ese importe.

Durante el transcurso del ensayo, los investigadores registraron el patrón de excitación cerebral de los ludópatas. Para mejor control y referencia, hicieron participar en el experimento a otros doce voluntarios sanos. El análisis comparado evidenció que la actividad del sistema de dopamina mesolímbico era mucho menor en un jugador habi-

tual que en otro sano; una consecuencia conocida en la drogadicción. Aún más: cuanto mayor era el comportamiento adictivo de un individuo en particular, tanto menos se activaba dicha estructura cerebral durante el juego.

Con el sistema mesolímbico, la naturaleza ha generado un elemento que nos empuja a llevar a cabo actividades destinadas a la supervivencia. La comida o el sexo son estímulos de recompensa naturales y producen la segregación del transmisor cerebral dopamina. Las sensaciones de felicidad unidas a ello nos animan a repetir este comportamiento. Pero el sistema no solo se limita a medidas relacionadas con la preservación de la vida y de la especie: los estímulos que encontramos en el seno de nuestra civilización (el dinero) pueden también activarlo, hecho que se ha comprobado en numerosos ensayos con probandos sanos.

Estímulos atenuados

Pero ¿qué sucede cuando se estimula el sistema de recompensa de una persona de forma crónica, como en el caso de un jugador empedernido? La respuesta es que se produce una autorregulación a través de cierta atenuación, como medida de protección ante una hiperestimulación dañina. Hablamos de la fase de habituación y gestación de la dependencia.

A fin de poder sentir la emoción ansiada pese a una creciente atenuación, el evento que desencadena la recompensa debe ocurrir con mayor frecuencia, con una intensidad superior o, mejor, con la suma de ambas. Para un jugador, eso significa que debe apostar cada vez más a menudo sumas de dinero crecientes si quiere sentirse bien. Se ha estudiado ya ese proceso de neuroadaptación, responsable de la dependencia de ciertas sustancias [*véase* «Alcoholismo», por Andreas Heinz, *en este mismo número*].

Los hallazgos del equipo de Büchel sobre la reducción de la actividad del sistema de recompensa en los jugadores adictos permite concluir que la dependencia en cuestión se graba también en el cerebro. Y posiblemente funcione según patrones descubiertos en otras adicciones patológicas basadas en una alteración del comportamiento (adicción al trabajo, al deporte, etcétera).

¿Qué es lo que activa el sistema de recompensa mientras se participa en un juego de azar? ¿Quién es, en consecuencia, el responsable de la dependencia? Gracias a la tomografía por resonancia magnética funcional, según los investigadores, se acota el instante del transcurso del juego en que se produce la máxima actividad del sistema de recompensa. Para Büchel, la hiperexcitación del apostante se produce cuando llega el resultado; en el póquer, el momento de enseñar las cartas. Ahí podría residir el desencadenante de la adicción.

De apuesta en apuesta

Hay pruebas de que la frecuencia y celeridad del suceso influyen en el riesgo de adicción. En 1989, Gerhard Meyer, de la Universidad de Bremen, realizó una encuesta entre 400 voluntarios de asociaciones de jugadores anónimos preguntándoles, entre otras cuestiones, la forma de jugar que más les atraía. Solo el cinco por ciento declaraba su incapacidad de dominar el impulso de jugar a la lotería, mientras que en los primeros lugares, con más del 90 por ciento, aparecían las máquinas de los bares y salas de juegos. Números para sorteos se compran solo para los escasos sorteos de la semana. Por el contrario, las máquinas están disponibles y preparadas para el juego todos los días durante horas y horas. ¿Sucederá acaso que todos los usuarios de televisión e Internet serán ludópatas? No parece. Al fin y al cabo, el acceso a las bebidas alcohólicas es inmediato y no todos adquieren la adicción.

Un círculo social adecuado o la satisfacción con la propia vida personal y laboral actúan como protectores del individuo ante los comportamientos adictivos. Lo que no obsta para que denunciemos riesgos importantes para personas con predisposición genética, una personalidad más frágil o carencia de estrategias antiestrés. Del mismo modo, los jóvenes son un grupo de riesgo a considerar.

Por este motivo, los expertos exigen una prevención activa, así como medidas que protejan a los jugadores. «Precisamente en Internet sería especialmente sencillo detectar comportamientos adictivos y, en caso necesario, bloquear las cuentas», apunta Meyer. «Desde luego, un inicio sería que el Estado echase un vistazo al volumen de negocio de las apuestas.» La financiación de las medidas de protección podría salir de los ingentes ingresos que anualmente generan los juegos de azar.

Daniela Simon *es psicóloga e investigadora en la Universidad Humboldt de Berlín.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 25

Para saber más

Pathological gambling: A comprehensive review. N. Raylu y T. P. S. Oei en *Clinical Psychology Review*, vol. 22, págs. 1009-1061, 2002.

Pathologisches Glücksspiel: Eine empirische Untersuchung des Verlangens nach einem stoffungebundenen Suchtmittel. S. M. Grüsser et al. en *Der Nervenarzt*, vol. 5, págs. 592-596, 2005.

Spielsucht. Ursachen und Therapie. G. Meyer, M. Bachmann. Springer, Berlín, 2005.

Ludopatía y mujer

Las adictas al juego presentan características distintas a los ludópatas varones: tienen motivaciones diferentes, niegan su dependencia con mayor ahínco y son más reacias a buscar ayuda terapéutica. Con ello, la ludopatía en la mujer adquiere un perfil diferencial y constituye un problema de salud específico

PAZ DE CORRAL

EN SÍNTESIS

Trastorno con diferencias de género

1 Los hombres y las mujeres con ludopatía presentan diferencias entre sí en diversos planos: desde el tipo de juego, pasando por la evolución del trastorno, hasta las psicopatologías asociadas.

2 Por lo general, las mujeres recurren al juego excesivo para hacer frente a sus problemas personales y familiares o para afrontar un estado de ánimo disfórico.

3 El tratamiento de la adicción al juego debe adecuarse a las características específicas del trastorno en cada sexo.

La mayoría de las personas juegan como una forma de entretenimiento, en un marco social y dentro de sus posibilidades económicas. Apostar es una manera divertida de asumir un riesgo, siempre que una persona sea adulta y que ese riesgo se mantenga bajo control. Sin embargo, hay una minoría de personas que pueden perder el control con el juego, arruinar su vida o ver agravados sus problemas preexistentes, llegando a caer, en los casos más graves, en una adicción.

La presencia incontrolada de máquinas tragaperras en bares y lugares de ocio, junto con la oferta abundante de bingos, casinos y de los juegos más tradicionales (quinielas, loterías, cupones, carreras de caballos, etcétera), ha hecho aumentar de manera considerable la ludopatía, que puede afectar al 2 o 3 por ciento de la población adulta española. La indefensión ante esta avalancha de juegos con apuestas afecta sobre todo a los adolescentes y a las personas más vulnerables psicológicamente.

Las diferencias de la mujer respecto al hombre en el ámbito del juego patológico se manifiestan en diversos planos: los tipos de juego implicados, el mayor control en la obtención de dinero para jugar, la adquisición y el desarrollo del trastorno, el mayor nivel de psicopatología asociada y las repercusiones psicológicas más acentuadas en la familia. En concreto, el rechazo de la pareja hacia la mujer jugadora es mucho más explícito que en el caso inverso, así como su falta de colaboración en el proceso terapéutico.

Existe también una doble moral social ante el juego de la mujer. Al hombre se le tolera el juego excesivo en las primeras fases, a la mujer, en cambio, se la tilda rápidamente de «viciosa», lo que conlleva una ocultación del problema más tenaz, al menos externamente, y, por ello, una mayor resistencia a la búsqueda de ayuda terapéutica.

Perfil demográfico

Las mujeres constituyen el 30 por ciento del total de los ludópatas detectados en los estudios epidemiológicos en la población general. Sin embargo, en los centros clínicos de tratamiento de la ludopatía, ellas representa solo entre el 10 y el 15 por ciento del total de los pacientes tratados. Hay, por tanto, una bolsa oculta de mujeres ludópatas que no consultan por su trastorno o que lo hacen tardíamente, cuando la situación es ya grave y el pronóstico resulta más sombrío.

En cuanto a la edad, existen dos picos significativos: una edad joven (en torno a los 18 y 30 años) y una edad más tardía (de los 45 a los 55 años). El estado civil guarda una relación directa con este parámetro: las solteras predominan en el primer tramo y las casadas, en el segundo; si bien

BINGO Y CUPONES
Por lo general, las mujeres con ludopatía suelen preferir los juegos de azar pasivos y que no requieren interactuar con otras personas, como el bingo y las loterías.

ISTOCKPHOTO / SIMON ASKHAM

ISTOCKPHOTO / LISA KYLE YOUNG

Juegos más pasivos y solitarios

Existen ciertas diferencias en cuanto a los tipos de juegos de azar que eligen hombres y mujeres. En general, los primeros prefieren los juegos activos e inmediatos, como las máquinas tragaperras; las segundas, los pasivos y no tan inmediatos, como las loterías o los cupones.

Sin embargo, por lo que a la ludopatía propiamente se refiere, el bingo es el tipo de juego más presente en las ludópatas y, en menor medida, las máquinas tragaperras. Los bingos constituyen para muchas mujeres (el 60 por ciento de sus clientes son mujeres de más de 40 años) y jubilados un centro de encuentro social. Si las afectadas han optado por autodenunciarse para no poder entrar en bingos y casinos, el riesgo de adicción a las máquinas tragaperras aumenta.

En EE.UU., los hombres tienden a engancharse a juegos que implican estrategia o competición con otras personas, como pueden ser el póquer o el *blackjack*, mientras que las mujeres se decantan por juegos pasivos y que no impliquen relaciones interpersonales, como el bingo o las máquinas tragaperras.

el número de divorciadas en este último grupo tiende a aumentar.

La formación educativa suele ser más bien baja. En general, cuanto menor es el nivel educativo, sobre todo en el caso de las mujeres de más edad, mayor es la probabilidad de desarrollar una adicción al juego. Respecto a la situación laboral, hay un claro predominio de las amas de casa (más del 80 por ciento) entre las ludópatas. El perfil habitual es el del ama de casa que sale del domicilio para hacer la compra o resolver la intendencia del hogar, pero se gasta el dinero en el juego.

Cuando se comparan los perfiles demográficos (edad, estado civil, estudios y nivel económico) de las ludópatas con los de los jugadores patológicos, no existen diferencias entre ellos, salvo en lo que se refiere a la ocupación laboral. Los hombres ludópatas tienden a estar activos laboralmente, si bien en profesiones poco cualificadas.

¿Qué les motiva a jugar?

En general, los hombres tienden a jugar más por excitación y para ganar dinero. En estos casos, la búsqueda de sensaciones, sobre todo entre adolescentes, puede facilitar el contacto inicial con el juego, y la impulsividad, ser responsable de la persistencia de esa conducta; a pesar incluso de las pérdidas y de los problemas acumulados.

Por el contrario, las mujeres tienden a recurrir al juego excesivo para hacer frente a sus problemas personales (soledad y aburrimiento, entre otros) y familiares (mala relación de pareja, marido enfermo o adicto al juego o al alcohol, etcétera), así como para afrontar un estado de ánimo disfórico (depresión, ansiedad, ira, entre ellos). El deseo de ver a otras personas en un lugar público, lo que no equivale necesariamente a socializarse con ellas, puede ser una motivación adicional. Pero, por desgracia, estas diferencias motivacionales en uno y otro sexo no se han tenido en cuenta a la hora de diseñar tratamientos específicos.

Los antecedentes familiares de juego o alcohol excesivo constituyen un factor de riesgo de ludopatía tanto para hombres como para mujeres. El efecto de modelado de los padres es un factor de riesgo claro para que los adolescentes se inicien en el juego, con las expectativas de la obtención de un dinero fácil. En el caso de las mujeres adictas, el riesgo aumenta cuando tienen antecedentes de un divorcio temprano de los padres, han sufrido sucesos traumáticos en la infancia (como abuso sexual o maltrato), han experimentado pérdidas importantes (ruptura no deseada de la pareja, muerte de un hijo, etcétera) y cuentan con maridos con dependencia alcohólica o que permanecen mucho tiempo fuera de casa. De hecho, numerosas mujeres ludópatas comienzan a jugar como un modo de escape de problemas que las desbordan (soledad, maltrato, relaciones maritales problemáticas, entre otros).

En concreto, la soledad y la propensión al aburrimiento son variables que se relacionan estrechamente con la tendencia a la ludopatía en la mujer.

En estos casos, el juego puede comenzar como un mero entretenimiento para ocupar el tiempo libre excesivo, como consecuencia del inicio de los hijos en el colegio o de su salida del hogar, y transformarse en una adicción.

Otras veces, la existencia de una depresión primaria supone un factor de riesgo para la ludopatía. El juego excesivo puede actuar como una forma de escape de los problemas cotidianos a los que no se ve salida y, de esta manera, como una fuente de activación para superar el estado de ánimo deprimido. En el hombre ludópata, en cambio, resulta más habitual el abuso de alcohol y drogas; la depresión derivaría de la ludopatía, es decir, se hallaría ligada a las consecuencias negativas del juego excesivo.

Otro factor de riesgo para la ludopatía en la mujer es la multiimpulsividad, que se pone de relieve en conductas como la presencia de atracones o de episodios bulímicos, el abuso de alcohol, el fumar compulsivo, el consumo exagerado de fármacos o la adicción al sexo.

Lo que lleva más específicamente al juego patológico en las mujeres es el consumismo excesivo (que puede incitar a la búsqueda de un dinero fácil; sobre todo, cuando se trata de personas supersticiosas o con una distorsión cognitiva de la realidad), la estancia habitual en los bares (como consecuencia de la profesión o de la afición) y la frecuentación de amigos jugadores o el establecimiento de una relación de pareja con un jugador excesivo.

Factores de contención

El rechazo social a la mujer adicta (sea alcohólica, toxicómana o ludópata) se halla mucho más arraigado que el experimentado por el hombre en esas mismas circunstancias. Incluso el apoyo familiar de la pareja o de los hijos resulta menor en la mujer con adicción en comparación con el

Tratamiento de la ludopatía

El estigma social negativo, especialmente acentuado en el caso de la mujer, contribuye a impedir el reconocimiento del problema y a retrasar la búsqueda de ayuda terapéutica. Es, con frecuencia, el deterioro de la relación familiar la variable crítica que determina la consulta por la ludopatía.

La búsqueda de ayuda terapéutica por parte de la mujer se hace generalmente en solitario. A diferencia del hombre ludópata, que suele venir acompañado por alguno de sus familiares cercanos, la mujer acude sola y no cuenta con una colaboración activa por parte de su pareja en el tratamiento.

Asimismo, y a diferencia del hombre con adicción al juego, quien adopta una actitud más egocéntrica, altiva y negadora del problema, la mujer ludópata, una vez que ha dado el paso inicial de buscar ayuda, se muestra más consciente de lo ocurrido y manifiesta un profundo sentimiento de vergüenza.

La necesidad de establecer una relación empática con la paciente, así como de adecuar la terapia a sus necesidades específicas, es fundamental para el éxito del tratamiento.

Evolución más tardía y menos visible

Como ocurre en otras conductas adictivas (abuso de alcohol, tabaquismo, etcétera), las mujeres comienzan a hacer uso de los juegos de azar más tarde que los hombres. En lugar de iniciarse durante la adolescencia, algunas empiezan a jugar entre los 30 y 40 años, cuando se complican las circunstancias vitales (soledad, mala relación de pareja, problemas con los hijos, entre otros). De esta manera, la ludopatía en la mujer suele aparecer en las edades medias o tardías de la vida.

Sin embargo, es en el curso del trastorno cuando aparecen diferencias más notables entre ambos sexos. Aunque las mujeres se inician más tardíamente en el juego, la progresión hacia la adicción resulta dos veces más rápida que en el caso de los varones. En concreto, la evolución de la ludopatía antes de la búsqueda de ayuda terapéutica es de once años en los hombres, y de cuatro, en el de las mujeres.

El desarrollo del trastorno se acelera cuando las afectadas carecen de habilidades de autocontrol, comunicación y solución de problemas; cuando su apoyo social es escaso y la utilización del tiempo libre poco satisfactoria, y si cuentan con pocos recursos psicológicos para hacer frente a las situaciones de estrés.

El curso del juego patológico en las mujeres se halla asociado con mayor frecuencia a la aparición de alteraciones mentales (depresión) o de problemas psicosomáticos (fatiga crónica, dolores de cabeza, alteraciones gastrointestinales, entre ellos) que en el caso de los hombres. No obstante, los problemas con la justicia por robos, falsificaciones, préstamos no devueltos, entre otros, resultan menos habituales en ellas. Por así decirlo, la evolución de la ludopatía en la mujer cursa de una forma más interna y menos visible.

ISTOCKPHOTO / KASIA BIEL

Repercusión en los hijos

Los niños sufren de un modo muy acusado las consecuencias de tener una madre jugadora patológica, incluso más que cuando es el padre el afectado. Además de padecer las consecuencias del deterioro económico familiar y de presenciar las disputas de sus progenitores, los hijos pueden ser el blanco del abuso parental, tanto físico como verbal. Muchos de estos niños presentan inestabilidad emocional y pueden tener problemas de identidad psicosocial. Asimismo, pueden sentirse responsables del clima emocional en el hogar (o adoptar conductas evasivas), así como reaccionar ante el problema con comportamientos contraproducentes (presentar un rendimiento académico inconsistente, abusar de alcohol y drogas, habituarse al juego, etcétera).

que recibe el varón adicto, al que se tilda antes de «enfermo» que de «vicioso», al revés de lo que ocurre en la jugadora excesiva.

La interiorización de este rechazo hacia las mujeres adictas o hacia la presencia regular de las mujeres en los bares (lugar habitual de las máquinas tragaperras) representa una barrera de contención para ellas en la progresión en el juego. Asimismo, las mujeres suelen tener un mayor control en la obtención y en el manejo del dinero. En general, como mínimo tradicionalmente, al ser amas de casa o ejercer profesiones de menor cualificación, cuentan con menos dinero propio y, por ello, se entrampan menos, lo que facilita una contención de la espiral de deterioro.

Por último, la relevancia de la mujer como madre de los hijos y la responsabilidad familiar y social inherente a ello suponen un freno en la progresión de la ludopatía.

Consecuencias del juego patológico

La adicción a los juegos de azar lleva de forma progresiva a un profundo deterioro de la mujer afectada en el plano de la salud física y mental, así como en el ámbito de las relaciones familiares, sociales y profesionales. Hagamos un repaso.

- **A nivel físico:** Las alteraciones psicosomáticas, que la llevan a consultar a los médicos de atención primaria, y los problemas de salud mental, como la depresión o los síntomas inespecíficos de ansiedad, constituyen la parte visible de la ludopatía en la mujer y pueden contribuir a ocultar el problema de raíz (la ludopatía).

- **A nivel psicológico:** El sufrimiento causado por las pérdidas económicas y la inseguridad permanente de ser descubierta en su adicción generan en la mujer ludópata un estado de irritabilidad, nerviosismo e inestabilidad emocional que acaba por aislarla familiar y socialmente. Además, las mentiras y los autoengaños deterioran su autoestima. Todo ello acentúa una sensación de inutilidad y facilita la aparición de un estado de ánimo deprimido, que, en ocasiones, es preexistente, pero que, en otras, resulta de la degradación personal y del rechazo familiar y social que experimenta la mujer como consecuencia de la adicción.

- **A nivel familiar, social y profesional:** La reacción del marido o de la pareja ante la mujer ludópata es mucho más intransigente que cuando sucede al revés. En este contexto, resulta habitual la violencia de pareja. La consideración de la mujer ludópata como «viciosa», algo similar a como si fuese una alcohólica o

Trastornos mentales asociados al juego patológico

La depresión, con el riesgo consiguiente de suicidio, es el trastorno comórbido más frecuente en la mujer jugadora, sobre todo cuando la ludopatía entraña ya una fase de deterioro general. Por lo que a la diferencia de sexos se refiere, la depresión puede constituir un factor predisponente al juego en la mujer, que luego se acentúa con el impacto desfavorable del juego, mientras que en el hombre el trastorno depresivo puede ser secundario a la ludopatía y estar ligado a sus consecuencias negativas de toda índole.

La depresión se torna más habitual cuando hay violencia de pareja o cuando la mujer se siente desbordada por las responsabilidades familiares (educación de los hijos, situación económica precaria, rechazo de la pareja, etcétera).

ISTOCKPHOTO / CLINT SPENCER

Asimismo, el abuso de alcohol o fármacos constituye una conducta de riesgo en la ludópata, sobre todo cuando ya se ha establecido una dependencia acentuada al juego.

Los ludópatas de uno y otro sexo manifiestan conductas impulsivas asociadas al juego. Sin embargo, mientras los hombres tienden a implicarse más en comportamientos temerarios y de consumo excesivo de alcohol, en las mujeres predominan las patologías psicosomáticas, las conductas suicidas ligadas a la depresión y los episodios bulímicos.

Perfil diferencial de la ludopatía según el sexo		
	MUJER	**HOMBRE**
Preferencias de juego	Bingo, máquinas tragaperras, loterías y cupones.	Máquinas tragaperras, casino, y bingo.
Motivación	Afrontamiento de problemas personales y del estado anímico disfórico.	Búsqueda de sensaciones. Ganancia de dinero.
Dimensiones de personalidad	Introversión.	Impulsividad. Búsqueda de sensaciones.
Factores de riesgo	Depresión primaria. Sintomatología ansioso-depresiva. Multiimpulsividad. Víctima de abuso en la infancia.	Abuso de alcohol y drogas. Conductas antisociales.
Evolución del trastorno	Inicio tardío. Progresión más rápida.	Inicio anterior. Progresión más lenta.
Comorbilidad asociada	Depresión. Problemas psicosomáticos. Episodios bulímicos.	Depresión secundaria. Problemas con la justicia. Conductas temerarias.
Búsqueda de ayuda terapéutica	En solitario. Actitud de vergüenza.	En compañía de su pareja. Actitud altiva o arrogante.

IGUAL PERO DISTINTA
Una serie de características (*izquierda*) revelan las diferencias que presenta el trastorno de la ludopatía según el sexo del paciente. Entre ellas destacan la motivación, los factores de riesgo y las patologías asociadas.

una prostituta, denota un enfoque moral del problema, no en términos de salud y enfermedad. El descuido de los hijos y la derivación del dinero familiar hacia el juego acentúan este enfoque.

Cuando la mujer ludópata es ama de casa, se produce a menudo una desatención a las tareas del hogar y una inversión del dinero familiar en el juego. Si se trata de una mujer profesional, la disminución del rendimiento laboral, con inasistencias o retrasos e incumplimiento de las actividades profesionales, constituye la conducta habitual, lo que pone en peligro su estabilidad laboral.

Por último, la situación se agrava con el aislamiento social de la mujer ludópata, resultado de su intento de ocultar su realidad ante otras personas y del rechazo social de las personas de su entorno hacia ella. Todo eso contribuye a aumentar sus emociones negativas.

Retos de futuro

La dependencia al juego se da en ambos sexos. Si bien es más frecuente (en una proporción de 7 a 3) en los hombres que en las mujeres, estas son más reacias a reconocer el problema y a buscar ayuda terapéutica. No más del 10 o 15 por ciento de ludópatas en tratamiento son mujeres.

Los principales retos en este ámbito son diseñar estrategias motivacionales para atraer a las afectadas al tratamiento, contar con instrumentos de detección precoz (de aplicación, por ejemplo, en el ámbito de los centros de atención primaria, dada la presencia de muchos síntomas psicosomáticos en las mujeres ludópatas) y desarrollar programas de tratamiento encaminados específicamente a los déficits de conducta experimentados por las jugadoras patológicas.

El tratamiento de hombres y de mujeres ludópatas no puede ser el mismo si la motivación para el juego es distinta y si los problemas planteados difieren también. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han llevado a cabo con participantes masculinos, por lo que apenas existe investigación orientada a las necesidades específicas de las mujeres. Urge contar con estrategias motivacionales y programas de tratamiento orientados a las necesidades de las ludópatas.

Paz de Corral *es profesora de psicología clínica en la Universidad del País Vasco.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 28

Para saber más

Características de la mujer jugadora patológica. E. Becoña en *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, vol. 2, págs. 21-34, 1997.

Ludopatía y relaciones familiares. M. Garrido, P. Jaén y A. Domínguez. Paidós, Barcelona, 2004.

Pathological gambling, gender and risk behaviors. S. S. Martins, H. Tavares, D. Sabatini, A. M. Galetti y V. Gentil en *Addictive Behaviors*, vol. 29, págs. 1231-1235, 2004.

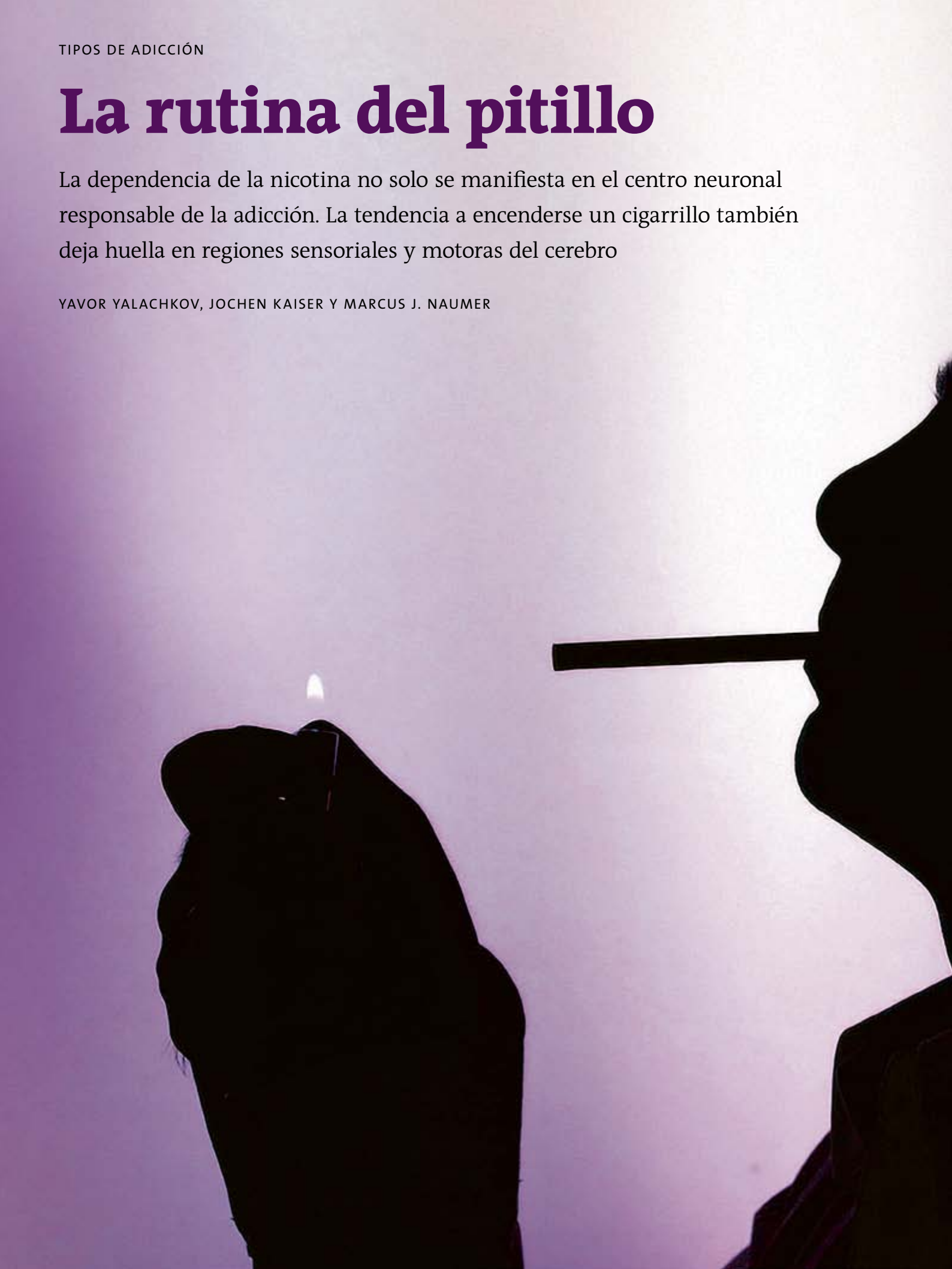
Perfil psicopatológico diferencial de las mujeres ludópatas: Implicaciones para el tratamiento. P. de Corral, E. Echeburúa y M. Irureta en *Análisis y Modificación de Conducta*, vol. 31, págs. 539-556, 2005.

TIPOS DE ADICCIÓN

La rutina del pitillo

La dependencia de la nicotina no solo se manifiesta en el centro neuronal responsable de la adicción. La tendencia a encenderse un cigarrillo también deja huella en regiones sensoriales y motoras del cerebro

YAVOR YALACHKOV, JOCHEN KAISER Y MARCUS J. NAUMER



FOTOLIA / JULIA SUVOROVA

FUMADOR HABITUAL
Quien se enciende un cigarrillo varias veces al día domina a ciegas los movimientos correspondientes. Ello se refleja en la actividad cerebral.

Una mañana cualquiera. Una persona cualquiera. La alarma del despertador resuena en sus oídos, arrastra los pies hasta la cocina, alcanza cual autómata el recipiente de café soluble, vierte con una cucharilla la cantidad habitual de cafeína en una taza, añade agua e introduce el resultado en el microondas. En ningún momento recapacita sus movimientos, ni cuando abre la puerta del microondas y sustrae la taza de café humeante de su interior, tal es la rutina del ritual matutino. Incluso si el envase de café no se encuentra en el sitio de costumbre, de inmediato le salta a la vista desde su nueva situación. ¿Cómo es posible?

Existe una sencilla explicación. Las personas dirigimos la atención sobre todo a aquello que nos resulta agradable, caso del café. Esta bebida estimulante goza de gran «prominencia», dirían los científicos. Cuán saliente (relevante) se considera un estímulo y hasta qué punto su manejo se convierte en una rutina depende de las experiencias de cada persona.

Pero el proceso de aprendizaje no solo interviene en la preparación del café matutino. También los fumadores desarrollan un programa automático cuando ven la cajetilla de tabaco, extraen de su interior un cigarrillo, se lo colocan entre los labios, lo encienden e inspiran el humo. Al parecer, los humanos integramos los estímulos relacionados con sustancias adictivas, como la nicotina, de manera particularmente eficiente en el repertorio de conductas.

Mediante tomografía por resonancia magnética funcional (RMf), nuestro grupo de trabajo en la Universidad de Fráncfort estudia qué regiones del cerebro participan en este proceso. Hasta ahora, los investigadores centraban su atención en áreas cerebrales subcorticales. Se sabe desde hace tiempo que tanto el área tegmental ventral del mesencéfalo como el núcleo estriado ventral, el cual forma parte de los ganglios basales, desempeñan una función importante en el aprendizaje de la recompensa y en la adicción. A través de la experimentación con animales se conoce que el consumo crónico de sustancias adictivas altera las conexiones sinápticas en estas dos áreas. Con ello, los estímulos ambientales que el animal asocia con la sustancia que crea adicción ganan relevancia.

Los estudios iconográficos llevados a cabo en voluntarios humanos llegan a conclusiones similares. En 2002, Deborah Due y sus colaboradores de la Universidad Duke, en Durham, presentaron a un grupo de fumadores empedernidos fotografías de escenas relacionadas con el acto de fumar (una mano con un cigarrillo entre los dedos) o bien imágenes neutras semejantes (una mano sosteniendo un bolígrafo). Los probandos se encontraban tumbados en el escáner de RMf, lo que permitía observar su actividad cerebral. Según se averiguó, las imágenes referentes a la adicción activaban de forma más intensa los centros cerebrales de recompensa, entre estos, el área tegmental ventral.

No solo intervienen las áreas responsables de las emociones en la adicción a la nicotina. El equipo dirigido por Arthur Brody, de la Universidad de California en Los Ángeles, demostró en 2007 la importante función que desempeña la corteza sensorial, en especial, la corteza visual. Es probable que el cerebro de las personas adictas procese con mayor intensidad las imágenes asociadas al consumo de drogas. Por otra parte, el grado de respuesta neuronal depende de cuán intensa sea la necesidad de consumir: cuanto mayor es la necesidad que se siente, más se activa la corteza visual. Quizás una corteza visual muy estimulada proporcione al adicto una mayor eficiencia a la hora de detectar la sustancia de la que es dependiente: el paquete de tabaco situado en una esquina de la mesa llama de inmediato la atención a un fumador, es decir, le resulta muy saliente, por lo que satisfará enseguida su necesidad de dar unas caladas.

Más sensible a ciertos estímulos

Tales efectos se deben a procesos neurobiológicos de aprendizaje. John T. Serences, de la Universidad de California en San Diego, solicitó a un grupo de probandos sanos, quienes yacían en un escáner cerebral, que fijaran su atención en un punto que aparecía en una pantalla luminosa. De manera repetida surgía a la derecha del punto un círculo rojo y a su izquierda, uno verde. Los participantes debían pulsar un botón para elegir una de las dos opciones. Si la elección era correcta, recibían un premio en metálico. Se consideraba una selección «correcta» unas veces un color, otras, el otro, sin embargo, uno de los estímulos parecía siempre más prometedor que el otro.

Como era de esperar, los sujetos manifestaron su preferencia por el círculo que en la prueba anterior les había proporcionado más dinero. Esa conducta se reflejaba en su actividad cerebral. El

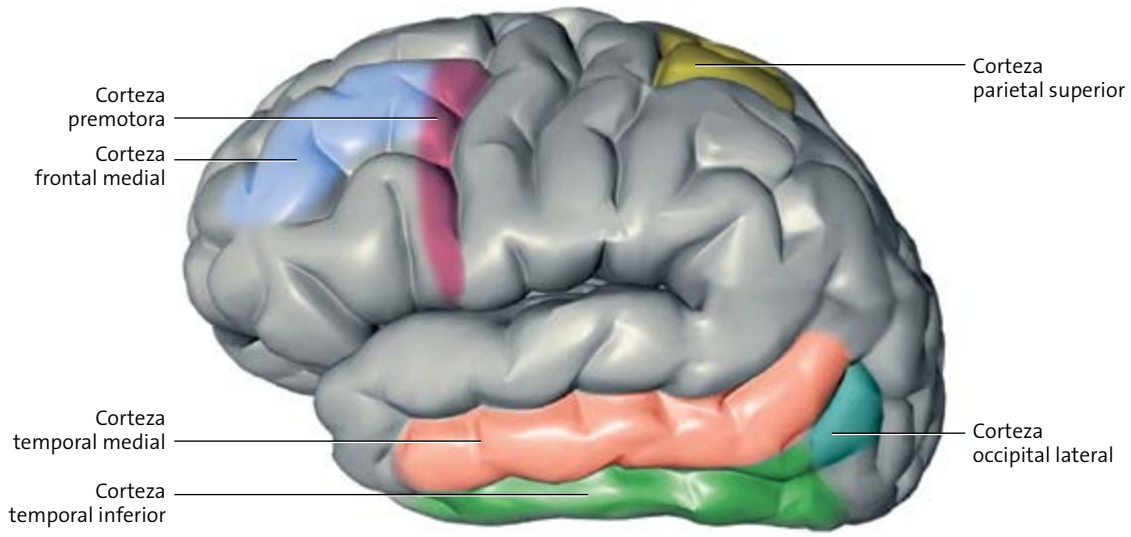
EN SÍNTESIS

El hábito hace al fumador

1 Junto a los centros cerebrales de recompensa, las áreas sensoriales y motoras desempeñan una función destacada en la adicción al tabaco.

2 La corteza visual de un fumador se muestra más activa ante imágenes asociadas al consumo del tabaco. Es decir, procesa con mayor intensidad el estímulo.

3 Cuando los adictos reciben estímulos relacionados con su adicción también se activan áreas motoras, entre estas, la corteza premotora, fenómeno que promueve el consumo.



GEHIRN UND GEIST / MEGANIM

área de la corteza visual que procesaba el estímulo «atractivo» mostraba más actividad que la región que recibía la información del otro círculo.

Es probable que la corteza visual no constituya la única área sensorial que reacciona de forma destacada a los estímulos que crean adicción. Estos estímulos se registran también a través de otros sentidos: olemos el humo del cigarrillo, tocamos el frío metal del encendedor, oímos el crujido del plástico que envuelve la cajetilla de tabaco, etcétera.

Nuestro grupo de trabajo estudia el modo en que el cerebro procesa las informaciones visuales y táctiles que inciden sobre el estímulo adictivo y cómo las integra. Esta integración multisensorial resulta decisiva para el reconocimiento de objetos. Constantemente relacionamos señales procedentes de diversos canales sensoriales. Solo así recibimos una imagen unitaria del mundo que nos rodea. Las experiencias previas con los estímulos influyen sobre esta capacidad cerebral. La investigación con animales, así como con humanos, ha revelado que esta integración multisensorial puede adiestrarse. Ello permite que se refuerce la respuesta neuronal a los estímulos y así estos puedan percibirse más rápido.

Al parecer, un fenómeno similar ocurre en los fumadores. Ven el paquete de tabaco, extraen un cigarrillo de su interior, sostienen el encendedor con la mano contraria, giran la piedra del mechero, así sucesivamente. Todo ello conforma una serie de aspectos cuya coordinación resulta relevante para la integración eficaz de múltiples informaciones sensoriales. Los no fumadores carecen de esta experiencia multisensorial específica del objeto: aunque es probable que en su día a día vean utensilios relacionados con el fumar, en contadas ocasiones hacen uso de ellos.

Con el fin de averiguar si dicha diferencia se refleja en la actividad cerebral, estudiamos dos grupos de personas: uno de fumadores y otro de no fumadores. Una vez en el tomógrafo, les presentamos imágenes de diversos objetos: utensilios relacionados con el acto de fumar (cigarrillos y ceniceros) y otros neutros (bolígrafos o tarros de crema). De forma simultánea, se les ofrecían los correspondientes objetos para que los tocaran con las manos, de manera que podían percibirlos a través de la vista y el tacto. En algunos casos la prueba se limitó a que los probandos viesen las fotografías; en otros, a que solo tocaran los elementos.

Una integración exitosa

En ese montaje nos interesaba sobre todo el complejo occipital lateral, área que reacciona a las experiencias sensoriales (entre otras situaciones, se activa cuando reconocemos objetos o formas y los relacionamos con informaciones táctiles). Observamos que dicha región cerebral posterior se mostraba especialmente activa en el lado izquierdo cuando los participantes veían y tocaban a la vez los objetos. Ello indicaba que su cerebro integraba las informaciones que proporcionaban ambos canales. Aunque los objetos neutros provocaban este patrón de actividad en fumadores y no fumadores,

CENTROS DE CONSUNCIÓN

La adicción a la nicotina no altera solo los centros cerebrales relacionados con la dependencia. También influye en la actividad de las áreas sensoriales y motoras, entre ellas, las del complejo occipital lateral, la corteza parietal superior y las zonas de las cortezas premotora, frontal y temporal.

ISTOCKPHOTO / IVANMATEEV (*izquierda*); ISTOCKPHOTO / SERGEY GALUSHKO (*derecha*)

EL PODER DE LA IMAGEN
Si se muestra a los adictos a la nicotina la fotografía de una persona fumando, en su cerebro se activan áreas sensomotoras (la corteza premotora y parietal superior). Por el contrario, si se sustituye el pitillo por un bolígrafo, la imagen no produce ningún efecto.

si se trataba de un utensilio relacionado con fumar, el resultado difería: la integración de los estímulos táctiles y visuales se daba solo en el cerebro de los consumidores de tabaco. Además, cuanto más adictos, más intensa se mostraba la actividad del complejo occipital lateral.

Fumar de forma regular e intensa influye, pues, en la manera en que el cerebro asocia las correspondientes informaciones sensoriales. Queda por saber, sin embargo, el significado práctico de este fenómeno para las personas que quieren abandonar este hábito. Es probable que la integración multisensorial veloz y eficiente de los estímulos relacionados con la adicción sea el motivo por el cual quienes dejan de fumar vuelvan a caer rápidamente en las garras de la nicotina al oler el humo de un cigarrillo o ver un paquete de tabaco.

Ver el paquete de tabaco, tomar un cigarrillo, prender el encendedor. Todo ello conforma una eficiente integración de informaciones multisensoriales

En 2009, demostramos que la adicción a la nicotina no solo influye en la percepción. Quien fuma practica una y otra vez los mismos movimientos de forma casi automática. Como consecuencia, se produce un cambio de actividad en las regiones cerebrales que reaccionan cuando se planean o llevan a cabo movimientos o cuando se usan objetos. Entre estas áreas se encuentran las cortezas premotora, parietal superior y frontal medial, así como un área de la corteza temporal medial.

Mostramos a los probandos imágenes neutras o relacionadas con el acto de fumar (una persona fumando, por ejemplo). Mediante RMf observamos que los estímulos referentes al consumo de tabaco activaban áreas sensomotoras (la corteza premotora y la parietal superior) más en los fumadores que en los no fumadores. El grado de activación de las áreas era proporcional al nivel de dependencia del sujeto.

Ya en 1990, Stephen Tiffany, de la Universidad estatal de Nueva York (SUNY), postuló que el cerebro de las personas fumadoras presentaba esquemas de actuación. En otras palabras, retenía las informaciones motoras que permiten a los consumidores de tabaco llevar a cabo de modo eficiente y rápido los correspondientes movimientos. En el momento en que esos movimientos se convierten en rutina, los estímulos condicionantes (un encendedor o una cajetilla de cigarrillos) activan los esquemas de acción. Según la teoría de Tiffany, de esa forma se perpetúa la conducta de consumo, ya que se enciende el siguiente pitillo.

Por favor, tómeme

Pusimos a prueba el modelo de Tiffany mediante un experimento común en psicología cognitiva. Se basa en la presunción de que un detalle determinado de un objeto (el asa de una taza) activa el área cerebral que procesa la correspondiente acción, en este caso, el movimiento de agarrar la taza. Ello, a su vez, prepara el cerebro para ordenar dicho movimiento.

En ese contexto, mostramos a un grupo de probandos la imagen de un objeto con un asa situada unas veces a la derecha y otras a la izquierda. En

cuanto aparecía la imagen, debían pulsar lo más presto posible un botón unas veces con la mano derecha y otras con la izquierda. Observamos que la reacción era más rápida cuando el asa se encontraba en el mismo lado que la mano con la que pulsaban el botón.

También presentamos a los voluntarios fotografías de utensilios de fumador (entre ellos, un cenicero con un cigarrillo apoyado en el borde). Según confirmamos, el objeto asociado al hábito de fumar solo desencadenaba el fenómeno descrito por Tiffany en los fumadores, sobre todo en los más adictos. Ello quedaba patente en la actividad cerebral: cuanto más marcado era el efecto, con mayor intensidad reaccionaban las áreas cerebrales sensomotrices a los estímulos relacionados con la adicción. Dichas áreas activaban el correspondiente esquema de acción. Conclusión: la teoría de Tiffany es cierta.

Observaciones semejantes se han confirmado en otro tipo de adicciones. En 2006, Thomas Kosten y sus colaboradores de la Universidad de Yale en New Haven informaron de que la corteza motora de personas adictas a la cocaína reaccionaba cuando se les presentaba una película sobre esa droga. Cuanto más activas se mostraban las correspondientes regiones cerebrales, tanto más probable era que la persona volviese a consumir.

Tales resultados pueden contribuir al tratamiento de las adicciones. Probablemente la señal de la corteza motora y sensorial pueda utilizarse como biomarcador específico de este trastorno. Con ello, los médicos y psicólogos podrían identificar mejor a los pacientes con elevado riesgo de recaídas y tratarlos de manera más apropiada. Hasta cierto punto, el éxito terapéutico podría medirse a partir de la actividad cerebral. En 2007, Arthur Brody, de la Universidad de California en Los Ángeles, confirmó que las RMf de las regiones sensoriales y motoras del cerebro de fumadores mostraban una actividad menor cuando los probandos reprimían el deseo de fumarse un cigarrillo.

Yavor Yalachkov *es investigador posdoctoral en el Instituto de psicología médica de la Universidad Goethe de Fráncfort del Meno.* ***Jochen Kaiser*** *es profesor de psicología médica en el mismo centro.* ***Marcus J. Naumer*** *dirige allí el laboratorio COIL (Crossmodal Object Imaging Lab).*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 58

Para saber más

Neural substrates of resisting craving during cigarette cue exposure. A. L. Brody et al. en *Biological Psychiatry*, vol. 62, págs. 642-651, 2007.

Value-based modulations in human visual cortex. S. T. Serences en *Neuron*, vol. 693, págs. 1169-1181, 2008.

Brain regions related to tool use and action knowlledge reflect nicotine dependence. Y. Yalachkov et al. en *Journal of Neuroscience*, vol. 29, págs. 4922-4929, 2009.

Smoking experience modulates the cortical integration of vision and haptics. Y. Yalachkov et al. en *Neuroimage*, vol. 59, págs. 547-555, 2012.

Sensory modality of smoking cues modulates neural cue reactivity. Y. Yalachkov et al. en *Psychopharmacology*, vol. 225, págs. 461-471, 2013.

Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: A survey of human neuroimaging studies. Y. Yalachkov et al. en *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 38, págs. 1-16, 2014.

En nuestro archivo

Adicción al tabaco. Joseph R. DiFranza en *IyC*, julio de 2008.

Alcoholismo

Se suele achacar a los alcohólicos hedonismo y falta de voluntad para liberarse de su dependencia. ¿Con fundamento? La neurobiología enseña que cualquiera puede volverse alcohólico, pero también que existen remedios para curarse

ANDREAS HEINZ

EN SÍNTESIS

Insensibilidad peligrosa

1 Las personas poco sensibles a los efectos del alcohol se sienten ajenas a las consecuencias secundarias de la bebida (náuseas, vómitos) y, por tanto, son más propensas a caer en la trampa de beber sin tiento y habituarse a ello.

2 En estos casos acontece un desequilibrio de los neurotransmisores inhibidores y excitadores en el cerebro.

3 Aunque ciertos fármacos contribuyen al tratamiento del alcoholismo, el afectado requiere una asistencia psicosocial suplementaria para superar su adicción.

Gracias a una cura radical de desintoxicación, Pablo* llevaba varias semanas sin probar la bebida. Pero, al cruzarse con Pedro, un juerguista empedernido, aquella tarde gris de otoño, le faltó un suspiro para que acabara con la abstinencia. «Antes me pasaba lo mismo. Durante el día no necesitaba el alcohol. Pero, al anochecer, en cuanto veía un bar abierto y oía el tintineo de los vasos, comenzaba mi primera ronda», explica el ex alcohólico.

Los estudiosos de las adicciones denominan a ese fenómeno deseo condicionado: si se consume alcohol siempre en las mismas circunstancias, un encuentro con los estímulos característicos refuerza la necesidad del causante de la adicción. Particular peligro encierra el efecto dominó: tras una abstinencia, incluso larga, una vuelta circunstancial al consumo puede desencadenar un impulso irresistible hacia la bebida. Los afectados pierden el control y terminan por entregarse al alcohol, arruinando su salud.

Hay muchos mecanismos más que tuercen la voluntad. Claudio había salido exasperado, días antes, de las oficinas de asistencia social, porque la encargada no le concedía una prestación. Cuando esperaba el tranvía de retorno a su domicilio, experimentó de repente los típicos síntomas de abstinencia. «De golpe empecé a tiritar y sudar; sentí náuseas. Ansié como nunca echarme a correr hasta la taberna más próxima», cuenta. ¿Cómo se llega a esta situación?

La respuesta la da el propio paciente: «Antes, en unas circunstancias similares, no habría dudado un instante en beber». En razón de esas vivencias, el cerebro había esperado, también en esta nueva situación, el efecto tranquilizante del alcohol y contaba con ello. Pero como la droga no apare-

* Nombres alterados por la redacción.

THINKSTOCK / MICHELE PIACQUADIO

EL ALCOHOL, UNA DROGA
A quien ha caído una vez en el círculo infernal de la adicción le resulta difícil salirse. El cerebro se ha amoldado a la droga.

ció, las contramedidas neuronales operaban en el vacío y, por tanto, aparecieron los síntomas de abstinencia.

La fuerza de la costumbre

Este efecto de abstinencia condicionada suele conducir a la recaída. Lo sufren, según nuestros datos de la Universidad Charité de Berlín, un tercio de los alcohólicos.

Por lo demás, fenómenos semejantes se presentan también entre los animales. En los años ochenta del siglo pasado, Shepard Siegel, de la Universidad McMaster de Hamilton, observó lo siguiente en ratas opiómanas: los animales de laboratorio soportaban dosis muy altas de droga, siempre que la recibieran en una jaula que les resultara familiar. Pero en un lugar nuevo y poco habitual, la misma cantidad de opio les llevaba a potentes manifestaciones de sobredosis, a veces con resultado de muerte. Al parecer, el cerebro de los animales había aprendido en qué situación se puede contar normalmente con la droga y empezaba, por tanto, ya en el preludio, a tomar automáticamente medidas preventivas, para atenuar el efecto de la droga. Mas si se veía sorprendido por la entrega de la droga (porque esta tenía lugar en un entorno desconocido), no se presentaba la contrarregulación y el opio ejercía su efecto letal.

La abstinencia condicionada y el deseo condicionado se basan en mecanismos cerebrales muy diferentes, en buena medida descifrados en los últimos años. Merced a tales avances, se han creado medicamentos que pueden contrarrestar los peligros de recaída.

Pero ¿cómo se torna dependiente del alcohol un individuo? Un óptimo factor pronóstico de la propensión nos lo ofrece la sensibilidad frente a los graves efectos de la droga. Según Marc Schuckit,

de la Universidad de California en San Diego, nada protege de la dependencia con la eficacia con que lo hacen las secuelas desagradables del consumo de alcohol; las náuseas, por ejemplo. Por eso corren un peligro especial los jóvenes que presumen de poder «tumbar» a los demás sin padecer después una mala resaca.

En estos casos se desequilibra posiblemente la interacción en el cerebro de neurotransmisores excitadores e inhibidores. Por otra parte, experimentos con animales (en este caso, con macacos rehsus que tuvieron que crecer sin su madre) confirman esta opinión. Como observó James Dee Higley, del Instituto Nacional de Alcoholismo en Bethesda, estos animales se comportaban con un miedo, una tensión y una agresividad insólitos.

No solo esto. Si algo más tarde se les ofrecía bebidas de alta graduación, estas apenas si surtían efecto. Una insensibilidad análoga mostraban ante otras sustancias, que, como el alcohol, intensifican la acción inhibidora de los neurotransmisores GABA (ácido g-aminobutírico). Por ese motivo, los macacos, que habían crecido aislados, podían consumir ingentes cantidades de alcohol; seguían haciéndolo cuando los investigadores les daban acceso libre a la droga. Los animales quizá buscaban emborracharse, porque el alcohol les prometía la seguridad y tranquilidad que normalmente les faltaba.

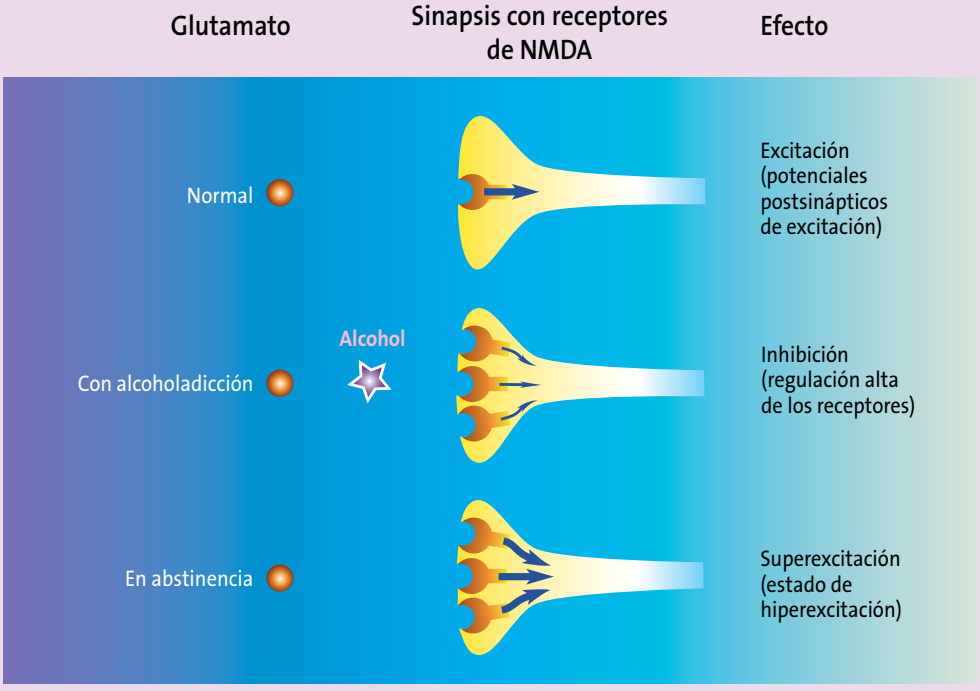
Al parecer, los genes desempeñan también una función importante en este asunto. Schuckit parte, en todo caso, de que una sensibilidad mermada ante el alcohol se halla condicionada al 50 por ciento por la herencia. En un estudio llevado a cabo durante 15 años, su equipo halló indicios de que, en los humanos, los receptores que reaccionan a los neurotransmisores GABA tienen una composición muy distinta en cada individuo y,

Equilibrio alterado: los efectos bioquímicos del alcohol

Entre los neurotransmisores excitadores más importantes del sistema nervioso se cuenta el glutamato, un aminoácido. En la membrana celular de las neuronas, en particular en la sinapsis, se asientan los receptores NMDA que se enlazan con el glutamato. Su unión insta el flujo de iones de sodio y calcio en las neuronas y, con ello, desencadena potenciales de acción postsinápticos excitatorios; la célula se excita (*arriba*).

El alcohol bloquea la unión del glutamato con los receptores NMDA; no se da la excitación. En casos de consumo crónico de alcohol, el cerebro, para compensar, incrementa el número de receptores e intensifica su sensibilidad. De ese modo se establece un nuevo equilibrio, que, por lo demás, solo funciona con un consumo continuado de alcohol (*centro*).

Si se interrumpe el suministro de alcohol (por ejemplo, durante una cura de desintoxicación o incluso durante el descanso nocturno), los receptores NMDA siguen estando regulados al alza, porque el cerebro no se puede acomodar de repente a la nueva situación, y, en consecuencia, las neuronas reaccionan con hipersensibilidad al glutamato (*abajo*). Este «estado hiperexcitado» no solo conduce a los síntomas de abstinencia (miedo, ataques espasmódicos, inestabilidad circulatoria, etcétera); también puede acarrear daños irreversibles al sistema nervioso: desde una destrucción masiva de neuronas (excitotoxicidad) hasta el desarrollo de una demencia inducida por el alcohol.



GEHIRN UND GEIST / MECANIM

por tanto, cada uno reacciona también de manera diferente ante el alcohol.

Las personas con una baja sensibilidad al alcohol se sienten ajenas a los efectos secundarios desagradables: náuseas, conductas descontroladas y embarazosas o la temida resaca de la mañana siguiente. Sin embargo, más allá de estos efectos, a primera vista inofensivos, puede caerse en la trampa de beber sin tiento y amoldar así, lentamente, su cuerpo al veneno.

Una adaptación con consecuencias graves

El alcohol no solo estimula los receptores de GABA de las células nerviosas, sino que bloquea también los receptores NMDA, que reaccionan al glutamato, neurotransmisor excitador. Estas moléculas transductoras deben su nombre al neurotransmisor sintético N-metil-D-aspartato, que solo se une a este tipo de receptores. Guochuan Tsai y Joseph Coyle, de la facultad de medicina de Harvard, han descubierto que el cerebro forma más receptores NMDA en los bebedores crónicos e incrementa su sensibilidad para equilibrar así el efecto bloqueante del alcohol. El cerebro reprime, además, el efecto inhibidor del GABA, para compensar el del alcohol. El cuerpo trata, pues, de establecer un nuevo equilibrio entre el efecto excitador del glutamato y el inhibidor del GABA.

Si falta el alcohol unos días o tan solo un par de horas, los receptores NMDA mantienen, como antes, su sensibilidad incrementada y los receptores de GABA la suya disminuida; aparecen entonces los temidos síntomas de abstinencia. Quien ya de mañana se despierta con temblores, sudor o náuseas y necesita de inmediato un trago para luchar contra ese malestar se ha transformado en un alcohólico empedernido. El cerebro de los afectados se ha amoldado a la droga con tanta fuerza, que hasta las pocas horas nocturnas sin probar alcohol bastan para que se vuelva a descomponer en el cerebro el equilibrio a duras penas logrado.

Para el tratamiento de tales síndromes de abstinencia se indican el clometiazol o la benzodiacepina, que refuerzan la sensibilidad de los receptores de GABA y ejercen un efecto tranquilizante. Por su parte, el acamprosato atenúa los receptores NMDA y remedia, en particular, a quienes sufren abstinencia condicionada, tal como han mostrado los estudios clínicos: entre el 30 y 40 por ciento de los afectados investigados consiguieron, con ayuda de este fármaco, mantenerse abstemios el primer año después de la desintoxicación. Si no se recibe esa medicina, se reduce a la mitad el número de quienes resisten la tentación del alcohol.

Pero el número altísimo de reincidencias hace necesarias otras medidas terapéuticas: grupos de ayuda, asesoramientos individualizados y apoyos en la búsqueda de trabajo. El acamprosat puede constituir una ayuda valiosa para superar los decisivos primeros meses de abstinencia, cuando se da el mayor peligro de recaída.

THINKSTOCK / ILZE79

SORBO TRAIDOR
Las bebidas alcohólicas dulces son muy apreciadas por muchos jóvenes, pero son también peligrosas.

Dopamina, la sustancia clave

El alcohol actúa, además, en otro sistema mensajero del cerebro: en el sistema de recompensa, que gobierna nuestra motivación. Aquí, la molécula decisiva es la dopamina, que se libera en el núcleo accumbens. Por lo general, los estímulos que desempeñan una función importante en la supervivencia de la especie (los relacionados con la reproducción, la comida o las relaciones sociales) se cuidan de que se libere dopamina. Esta sustancia mensajera aumenta nuestras expectativas y deseos. Semejantes sensaciones placenteras influyen después en nuestra conducta; intentamos volverlas a experimentar y, por consiguiente, hacemos las mismas cosas que en el pasado liberaron dopamina. Algunas otras drogas desencadenan también el mismo mecanismo, lo que explica su potencial de crear dependencia.

Al igual que en el caso del sistema NMDA y del GABA, el cerebro trata de adecuar también el sistema de recompensa al consumo continuado de alcohol. Para ello, reduce el número de puntos de fijación de dopamina, los receptores D_2, para protegerse de la permanente inundación de ese neurotransmisor. Pero el efecto del alcohol va más allá, según se revela en la resonancia magnética nuclear. Al mostrarles a pacientes adictos al alcohol imágenes en las que aparecían vino o cerveza, se activaban —al contrario que en las personas no adictas— las regiones cerebrales que rigen la atención: el cíngulo anterior y la corteza prefrontal medial adyacente. Cuanto más fuerte se regulaban los receptores D_2, con tanta más intensidad se disparaban los centros de atención a la vista de las bebidas alcohólicas.

Esto explica por qué les resulta tan difícil a los alcohólicos percibir otros estímulos como gratificantes y agradables. Les parece poco menos que imposible hallar algo sin relación con el alcohol que les recompense y satisfaga, sea una relación amorosa, un objetivo en la vida o el simple placer de una buena comida. Cuanto más grave es el deterioro del sistema de dopamina, tanto más fuertemente se fija la atención en las habituales imágenes del alcohol.

Cualquiera puede volverse adicto

Este fenómeno sucede incluso en situaciones tan insólitas como en una permanencia de algo más de treinta minutos en el aparato de espín nuclear, con el que observamos la actividad cerebral de los pacientes cuando contemplan esas imágenes. El cerebro debería tener claro, bien pronto, que en este tubo estrecho y ruidoso no se puede contar con licores o cerveza. Pero la escala de activación en los centros de atención indica las enormes dificultades que las personas alcoholdependientes tienen para ignorar imágenes referentes al alcohol. De hecho, aproximadamente un tercio de nuestros pacientes lamenta el efecto fatídico de la publicidad de marcas alcohólicas en la televisión, sobre todo cuando aparecen en situaciones tales como después de un partido de fútbol internacional, en las que, tiempo atrás, habían disfrutado con la bebida.

Hablando con propiedad, el sentimiento de felicidad al consumir drogas no se origina por la dopamina, sino por las endorfinas, sustancias opiáceas endógenas, que se liberan, asimismo, por el alcohol y actúan en el estriado ventral. Hemos descubierto en los adictos alteraciones funestas: tienen un número más alto de determinados puntos de enlace con las endorfinas: los receptores opioides μ. Si estas personas beben alcohol, pueden ligarse más endorfinas, de manera que la droga actúa de modo especialmente gratificante. Ello explica el alto riesgo de reincidencia de los pacientes.

En este punto entran en juego determinados medicamentos, entre ellos, la naltrexona. Al bloquear los receptores opioides μ, este fármaco reduce de manera notable el riesgo de recaída. No obstante, la mera administración del medicamento, sin una asistencia psicosocial complementaria, no basta. El paciente ha de poner tenaz empeño en la abstención; solo así le puede ayudar el fármaco.

En resumen, todos estos conocimientos ponen de manifiesto que los sujetos adictos al alcohol sufren alteraciones en sus funciones cerebrales, cuya dimensión guarda relación con el riesgo de reincidencia. Carece, pues, de fundamento la opinión harto extendida que declara a los alcohólicos personas «débiles de voluntad» o «hedonistas». No se nace con cerebro de alcohólico; es precisamente el consumo excesivo de alcohol el que altera el cerebro.

Andreas Heinz *es director de la Clínica de Psiquiatría y Psicoterapia de la Universidad Charité en Berlín.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 14

Para saber más

The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. G. Tsai, J. T. Coyle en *Annual Review of Medicine*, vol. 49, págs. 173-184, 1998.

Selective genotyping for the role of 5-HT2A, 5-HT2C, and GABA alpha 6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: A pilot study. M. A. Schuckit et al. en *Biological Psychiatry*, vol. 45, n.º 5, págs. 647-651, 1999.

Neurobiologie der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit. A. Heinz, A. Batra. Kohlhammer, Stuttgart, 2003.

Correlation between dopamine D2 receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. A. Heinz et al. en *American Journal of Psychiatry*, vol. 161, n.o 10, págs. 1783-1789, 2004.

Correlation of stable elevations in striatal μ-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving. A. Heinz et al. en *Archives of General Psychiatry*, vol. 62, n.º 1, págs. 57-64, septiembre de 2005

Compra compulsiva

Las compras pueden pasar de ser por necesidad o simple placer ocasional a convertirse en un afán desmedido que requiere tratamiento. Sin embargo, los afectados no piden ayuda hasta que las deudas les ahogan o su relación de pareja se tambalea

ASTRID MÜLLER

La primera vez que la señora L. acudió a la consulta estaba abatida. Las peleas con su marido eran continuas. El motivo, por regla general, eran las cartas de aviso de facturas impagadas que llenaban el buzón de casa. L., al parecer, derrochaba demasiado dinero en ropa y complementos para el hogar. Día sí, día también, se encaprichaba con artículos que «necesitaba» poseer. Pero la ilusión por los objetos recién adquiridos descendía presto. No obstante, no podía resistirse al impulso de comprar y seguir comprando. Incluso a veces ocultaba las compras para que no las vieran ni su marido ni sus hijos. El sótano ya estaba repleto de cajas desbordadas con floreros, cojines y candelabros. Por miedo, la señora L. no comprobaba el saldo de su cuenta bancaria; tampoco se atrevía a abrir el correo. Su comportamiento la avergonzaba tanto que no podía hablar del tema con nadie.

Sin embargo, muchas personas presentan el mismo problema que L.: para ellas, la necesidad

BOTÍN REVELADOR
Los compradores compulsivos pierden con rapidez la ilusión de sus nuevos objetos mientras que los números rojos irrumpen en su cuenta bancaria.

ISTOCKPHOTO / ZEYNEP OGAN

EN SÍNTESIS

Consumo sin control

1 Adquirir objetos inútiles de forma persistente y durante un período prolongado puede significar un trastorno de adicción a la compra: el acto de comprar activa la sensación de placer que, sin embargo, no tarda en desvanecerse.

2 Los afectados son conscientes de la inutilidad de sus actos, mas no pueden controlarlos. Las consecuencias son sentimientos de miedo, vergüenza y depresiones... además de una deuda creciente.

3 Existen pocos tratamientos para este tipo de trastorno. La terapia conductual demuestra los primeros resultados de éxito.

de comprar se convierte en una adicción. Al principio, las compras resultan un modo de ahuyentar el mal humor o de recompensar el trabajo realizado; después, con el tiempo y la persistencia, se convierten en un problema serio que requiere tratamiento. Entre los psicólogos se conoce como «trastorno de compra compulsiva».

Los afectados casi nunca utilizan los objetos comprados. Muchas veces ni los desempaquetan. Con frecuencia silencian haberlos adquirido o los esconden. Incluso en muchos casos se olvidan por completo de su existencia. El tipo de producto depende de las preferencias de cada cual: desde zapatos y bolsos, pasando por artículos electrónicos o utensilios de cocina, hasta alimentos. No siempre las compras son de consumo propio; en ocasiones estas personas también gustan obsequiar a los demás. Algunos afectados se complacen con los cumplidos y la atención personal y exclusiva que reciben a cambio, incluso con el trato casi amistoso de los vendedores. En cambio, otros prefieren el supuesto anonimato que les proporciona la compra por catálogo e Internet.

Aun así, más que el producto adquirido o la forma de comprar, lo que en realidad cuenta para los compradores compulsivos es el acto en sí. Les resulta una suerte de evasión: los sujetos se concentran de tal modo en el acto de comprar que olvidan los sentimientos desagradables y rehuyen de los conflictos. Para ellos no existe ninguna estrategia de distracción tan rápida, efectiva y de aceptación social como ir de compras.

SUBIDÓN CON LA TARJETA
El acto de comprar desata una sensación de placer en los afectados. El objeto adquirido en sí es algo secundario. Mientras compran, los problemas desaparecen.

ISTOCKPHOTO / MARCUS CLACKSON

Algunos sienten verdadero placer al comprar. Es cierto que la intensidad de los momentos de satisfacción no alcanza el éxtasis que proporcionan las drogas, pues el acto de comprar apenas altera la consciencia, pero en la imaginación del afectado la sensación de placer parece infinita. Mientras consumen, muchos se imaginan los elogios y los gestos de admiración que recibirán por su acertada elección.

Frustración, no diversión

El efecto, sin embargo, es efímero. Al pasar por caja o, en su caso, al recibir el pedido, aparecen el arrepentimiento, la vergüenza y la mala consciencia. Los problemas reprimidos durante unos instantes vuelven a emerger.

En cierto modo, a todos nos asalta el impulso de realizar una compra insensata de vez en cuando. No obstante, el comprador compulsivo se diferencia del consumidor de ofertas ocasional o del que se da una alegría para compensar un mal día por la frecuencia exagerada y las cantidades desmedidas en las adquisiciones que exceden sus capacidades económicas. Los adictos a las compras intentan mitigar, justificar o, con frecuencia, disimular las consecuencias negativas de su comportamiento a través de mentiras o engaños. Por ejemplo, en aras de satisfacer su necesidad cometen a veces delitos como la falsificación de cheques o los pedidos con nombre falso.

En 1994, la psiquiatra Susan McElroy, de la Universidad de Cincinnati, formuló los criterios científicos de diagnóstico para el comprador compulsivo. Los afectados son totalmente conscientes de su conducta descontrolada de consumo y de los daños resultantes, sin embargo, no son capaces de dominar su impulso. Por otro lado, la conducta de compra compulsiva no se manifiesta de un día para otro, sino que se desarrolla de modo progresivo a lo largo de los años. La mayoría de los pacientes enmascara su pérdida de control hasta que las deudas les ahogan o la pareja amenaza con dejarles.

Si bien este trastorno de conducta puede parecer a priori un fenómeno de nuestros días, nada más lejos: el psiquiatra alemán Emil Kraepelin (1856-1926) ya lo describió hace más de un siglo. Kraepelin registró en sus manuales este comportamiento bajo el nombre de «oniomanía» (compra compulsiva) y lo catalogó como un trastorno del control de impulsos.

Pese a la larga existencia del concepto, las investigaciones relacionadas son escasas. Psicólogos y sociólogos no empezaron a interesarse más por el problema hasta los años noventa del siglo pasado. Sin embargo, se encuentra muy extendido. En Alemania se indica que un 6 por ciento de los adultos está expuesto a padecer el trastorno, si es que no lo sufre ya, según se desprende de la encuesta llevada a cabo en 2005 por investigadores de las universidades de Hohenheim y Ludwigshafen. Lorrin Koran, de la Universidad de Stanford, obtuvo resultados muy similares en 2006: junto con su equipo constató que en EE.UU. hasta un 6 por ciento de la población manifiesta síntomas de adicción a las compras. Los dos trabajos señalan, además, que esta conducta desadaptativa es más frecuente en jóvenes que entre personas mayores. En España se estima que un 7 por ciento de la población es compradora compulsiva, según informó en 2014 el Hospital de Bellvitge.

El hábito de comprar en exceso se considera un problema típico de mujeres. En efecto, los resultados de numerosos estudios indican que entre un 80 y un 95 por ciento de los pacientes diagnosticados por compra compulsiva son mujeres. Sin embargo, ambos sexos presentan la mismas probabilidades de padecer el trastorno obsesivo compulsivo, según la investigación de Koran.

Muchos afectados acumulan sus compras en casa. El creciente desorden y la incapacidad de encontrar las cosas provocan nuevas adquisiciones inútiles. Las actividades sociales, como invitar a los amigos a cenar a casa, se reducen por la vergüenza del caos que de manera progresiva inunda el hogar. Asimismo, los afectados pierden cada vez más la capacidad de decidir sobre la conveniencia de comprar un producto, dado que ya no saben lo que poseen e ignoran su verdadera situación económica.

Entre los compradores compulsivos que acuden a tratamiento, más de un 90 por ciento padece como mínimo una afección psíquica concomitante. Según un estudio desarrollado en el Hospital Universitario de Erlangen, entre los trastornos más comunes se encontraban la depresión y las fobias, con un 80 por ciento, y uno de cada tres pacientes padecía trastornos alimentarios u otro tipo de adicción.

Ante la cantidad de síntomas concomitantes, debemos plantearnos si la compra compulsiva es un síndrome con entidad propia o si, en cambio, se trata más bien de una afección añadida de otras enfermedades psiquiátricas. Hasta el momento, los científicos no han logrado responder con certeza la cuestión. Tampoco existe un modelo exhaustivo sobre las causas que originan el trastorno de la compra compulsiva.

No obstante, cada vez existen más indicios de que problemas de autoestima, alta impulsividad y bajo autocontrol contribuyen a la adicción a las compras. Los pacientes se describen a menudo a sí mismos como personas inseguras y con miedo social. Existe una estrecha relación entre el impulso consumista y el estado emocional. En muchos casos, un estado de ánimo bajo provoca los «ataques de compras». También influye el entorno cultural y social. El fenómeno de la compra compulsiva se conoce casi únicamente en países con sistemas económicos capitalistas.

Asimismo se considera la existencia de posibles causas neurobiológicas, como por ejemplo, un desequilibrio en la dopamina y la serotonina. No obstante, debido a las numerosas enfermedades concomitantes, resulta difícil atribuir tales alteraciones de forma específica a la adicción a las compras.

Impulsos irrefrenables

Los expertos discrepan a la hora de catalogar esta psicopatología en el sistema de clasificación psiquiátrica. Para la mayoría de los psiquiatras debería considerarse como un trastorno del control de los impulsos, categoría bajo la que se reúnen otras conductas que perjudican al propio afectado o a personas de su entorno, caso de la cleptomanía y la ludopatía. La compra compulsiva tiene en común con tales trastornos la incapacidad por parte del paciente de resistirse a los impulsos y de justificar de forma racional su comportamiento. Además, los compradores compulsivos persisten, a pesar de las consecuencias negativas, en su conducta, característica que también aparece en el trastorno del control de impulsos.

Por su parte, otros autores contemplan el mecanismo psicológico que aparece tras la compulsión de las compras como una verdadera adicción, pero sin necesidad de sustancias adictivas. Según este razonamiento, la dependencia a las compras, al juego, al trabajo, al sexo o a Internet puede clasificarse bajo una misma categoría: conductas adictivas.

La discusión sobre si se trata de un impulso descontrolado o de una adicción es probable que

¿Adictos o no?

En 1994, la psiquiatra Susan McElroy, de la Universidad de Cincinnati, formuló los siguientes criterios de diagnóstico para la compra compulsiva:

- Actos o ansias de comprar de forma irracional, con impulsos irrefrenables y dominantes.
- Adquisición de más artículos de los que puede permitirse el afectado.
- Compras continuadas de productos inútiles durante prolongados períodos de tiempo.
- Sufrimiento considerable a causa de la constante necesidad de comprar; alteración de las funciones sociales o laborales, y aparición de problemas financieros (deudas o quiebra).
- Manifestación de excesos de compras no solo durante las fases maníacas o hipomaníacas.

Indicador de Hohenheim

El equipo de investigación de la compra compulsiva en la Universidad de Hohenheim desarrolló en 2005 un cuestionario para determinar signos de la patología en pacientes o probandos. A continuación, algunas de las 16 preguntas:

	En desacuerdo			De acuerdo
Cuando tengo dinero, siento la necesidad de gastarlo.	☐	☐	☐	☐
A menudo siento una necesidad incomprensible, un deseo imperioso, de salir y comprar cualquier cosa.	☐	☐	☐	☐
Muchas veces compro algo solo porque es barato.	☐	☐	☐	☐
Más de una vez me he comprado algo que, en realidad, no me podía permitir.	☐	☐	☐	☐
Ir de compras es para mí una forma de huir de la desagradable cotidianidad y de relajarme.	☐	☐	☐	☐
A veces tengo mala conciencia después de haberme comprado algo.	☐	☐	☐	☐

(*Screeningverfahren zur Erhebung von kompensatorischem und süchtigem Kaufverhalten (Sksk).* G. Raab et al. Hogrefe, Gotinga, 2005)

importe poco a los pacientes, mas la confusión en la clasificación científica del trastorno dificulta la proliferación de tratamientos. Pese a que los excesos de consumo generan un enorme sufrimiento entre los afectados y su entorno, a menudo los médicos y los psicólogos pasan por alto o trivializan los síntomas. Aunque las fobias y las depresiones concomitantes se asisten con éxito, raras veces se logra normalizar la conducta de compra del paciente.

Por tal motivo, los medicamentos establecidos no suelen funcionar. Así, por ejemplo, un tratamiento con antidepresivos ayuda en contadas ocasiones a solventar el problema. Asimismo, los escasos estudios publicados sobre los inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI) en compradores patológicos no demuestran una eficacia contrastada de tales sustancias respecto a un placebo.

Aprender a consumir

Los primeros tratamientos con psicoterapia han dado resultados favorables. El equipo de investigadores de James Mitchell, psiquiatra de la Universidad de Dakota del Norte, ha desarrollado una terapia cognitiva conductual ideada para compradores compulsivos. Por su parte, el departamento de enfermedades psicosomáticas y psicoterapia del Hospital Universitario de Erlangen ha creado una versión alemana del mismo programa. En 12 sesiones los pacientes aprenden a reducir sus ataques de compra a través del conocimiento del origen de sus impulsos. Al mismo tiempo asimilan una conducta de consumo adecuado. Ya que los compradores compulsivos presentan, por lo general, dificultades para administrar de manera correcta su dinero, el programa incluye el aprendizaje y entrenamiento en la gestión de finanzas, así como en el uso de las tarjetas de débito y de crédito. Si bien la mayoría de los pacientes no administran sus propias cuentas bancarias —los bancos les han retirado las tarjetas o bien algún familiar ha asumido la responsabilidad financiera—, estas son solo ayudas provisionales; tarde o temprano los pacientes deberán gestionar de nuevo su dinero.

En 2008, a través de un estudio con un grupo de terapia de 60 afectados, demostramos que el tratamiento resulta eficaz. Tras la terapia, la mitad de los probandos no manifestaba los criterios relacionados con una adicción a las compras, aunque en muchos perduraban algunos síntomas. Por ahora, el desarrollo e investigación de este tipo de propuestas de tratamiento específicas se vislumbra como el vestigio más prometedor para abordar el problema de la compra patológica.

Astrid Müller *es psicóloga e investigadora en la Escuela de Medicina de Hannover.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 46

Para saber más

A review of compulsive buying disorder. D. W. Black en *World Psychiatry*, vol. 6, págs. 14-18, 2007.

A randomized, controlled tail of group cognitive behavioral therapy for compulsive buying disorder: Posttreatment and 6-month follow-up results. A. Müller et al. en *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 69, págs. 1131-1138, 2008.

Shoppen ohne Ende. Wenn kaufen zur Sucht wird. C. Karsten. Patmos, Düsseldorf, 2008.

Compulsive buying. A. Müller, J. E. Mitchell y M. de Zwann en *The Oxford handbook of impulse control disorder,* págs. 398-409. Oxford University Press, Nueva York, 2011.

VISITA NUESTRA WEB

www.investigacionyciencia.es

FUENTE DE INFORMACIÓN DE REFERENCIA
Más de 10.000 artículos elaborados por científicos expertos.

ORGANIZACIÓN TEMÁTICA
Consulta todos los contenidos de la página web organizados por materias científicas.

BUSCADOR REFINADO
Obtén resultados más precisos con los filtros de búsqueda avanzada.

HEMEROTECA DIGITAL
Accede a todas nuestras revistas digitalizadas en pdf.

ARTÍCULOS INDIVIDUALES
Adquiere por separado los artículos que más te interesen.

ACTUALIDAD CIENTÍFICA
Reseñas de trabajos científicos actuales elaboradas por nuestro equipo editorial.

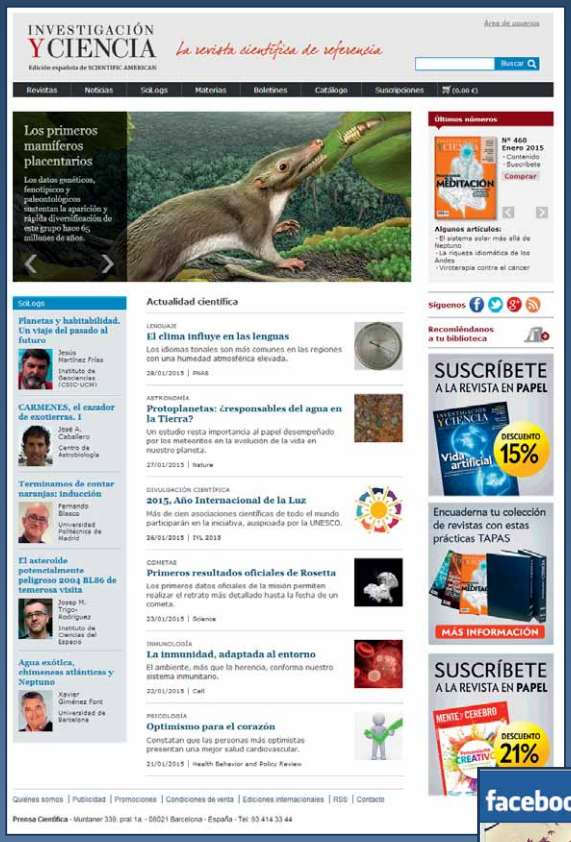
SCILOGS
La mayor red de blogs de investigadores científicos.

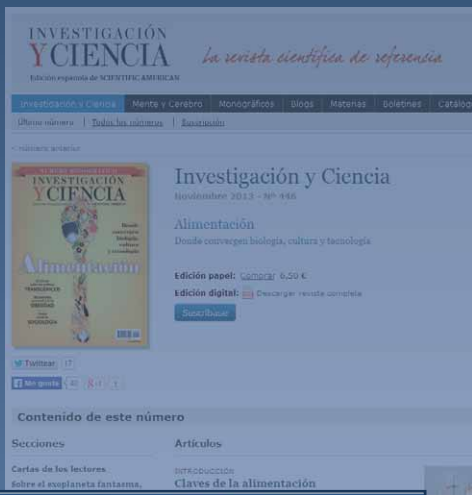
SUSCRIPCIONES A LA CARTA
Accede a todas nuestras publicaciones en el formato que te resulte más cómodo (papel, digital o ambos).

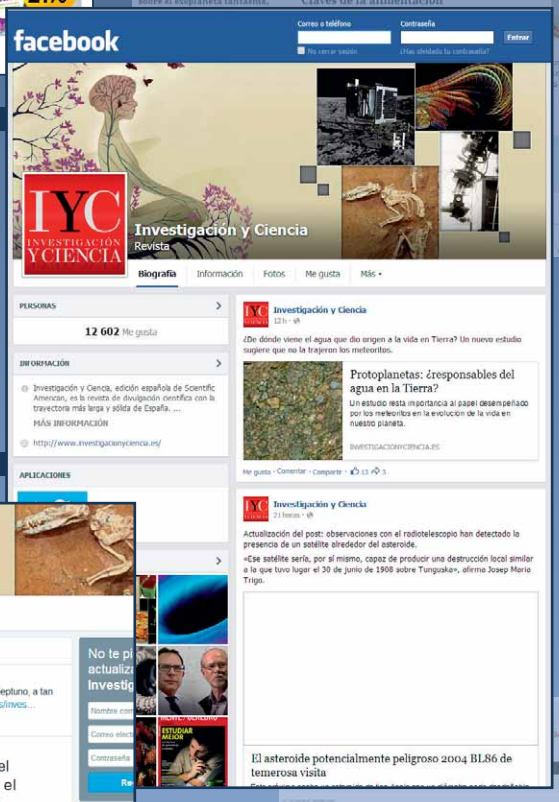
BOLETINES TEMÁTICOS
Recibe gratis selecciones periódicas de todos nuestros contenidos sobre una materia determinada: medicina y salud, energía y medioambiente, astronomía...

REDES SOCIALES
Comparte nuestros contenidos en Facebook, Twitter y Google+.

SINDICACIÓN DE CONTENIDOS
Artículos, noticias, blogs...







Síguenos
en las redes sociales

Cerebro transparente y educable

Las nuevas técnicas de neuroimagen permiten observar la actividad cerebral en tiempo real. Gracias a ello, los pacientes aprenden a corregir por sí solos los circuitos defectuosos de su encéfalo

HEATHER CHAPIN Y SEAN MACKEY

EN SÍNTESIS

Autocuración en el laboratorio

1 Con la neurorretroalimentación basada en la imagen por resonancia magnética funcional, los probandos pueden observar su actividad cerebral en tiempo real dentro del tomógrafo y tratar de controlarla con la fuerza de su pensamiento.

2 Esta técnica podría ofrecer a los pacientes la posibilidad de autocontrolar los circuitos cerebrales defectuosos, de manera que podrían reducir por sí mismos el dolor crónico, los síntomas del párkinson o los problemas de adicción.

3 También podría fomentarse la creatividad y la atención a través de este método.

Melanie Thernstrom se encuentra tumbada, inmóvil, en el tubo del tomógrafo de resonancia magnética mientras trata de ignorar el zumbido ruidoso de la máquina y centra su atención en la llama parpadeante del monitor situado ante sus ojos. El fuego salta de un lado a otro; su tamaño cambia sin cesar, como el dolor abrasador que siente en la nuca y en los hombros y que tan pronto se inflama con gran viveza como pasa casi desapercibido.

En realidad, el tamaño de la llama representa la actividad de una región concreta del cerebro de Thernstrom, a saber, la corteza cingulada anterior (CCA). Esta región prosencefálica interviene, entre otras funciones, en la percepción del dolor. A medida que se intensifica la sensación de ardor en la espalda de la paciente, aumenta también la actividad de la CCA y, por ende, el fuego de la pantalla. La tarea de la paciente es tratar de mitigar la llama con la fuerza de su pensamiento. Los científicos, que contemplan a la mujer a través de la ventana de la sala de control, confían en que, con la ebullición neuronal de esta región, se alivie también el dolor.

Thernstrom padece dolores crónicos de espalda. Se ha apuntado a nuestro grupo de la Universidad Stanford para probar una nueva técnica, la neurorretroalimentación por imágenes de resonancia magnética funcional (RMf) en tiempo real. Consiste en lo siguiente: el sujeto debe anular por sí mismo los procesos cognitivos dañinos o adversos en su cerebro siguiendo el patrón de la propia actividad cerebral. Es decir, en lugar de entrenar nuevas conductas, estas personas procuran modificar durante la sesión la actividad neuronal con la fuerza de su pensamiento.

Para nuestro ensayo contamos con ocho probandos sanos y otros tantos pacientes con dolores crónicos. Todos debían elaborar estrategias mentales para apagar el fuego que aparecía en el monitor. Mientras, un programa analizaba la actividad de su CCA y adaptaba, en tal conformidad, el tamaño de la llama. Acto seguido, los pacientes con dolor crónico evaluaron la intensidad de sus molestias en una escala del uno al diez. En el caso de los participantes sanos medimos el umbral doloroso en la palma de la mano con un pequeño dispositivo que se iba calentando de manera progresiva hasta causar dolor.

Con todo, no resulta nada sencillo modificar la propia actividad cerebral. Al igual que un bebé aprende por ensayo y error a sujetar un objeto con los dedos, los probandos debían averiguar primero qué ideas avivaban el fuego y cuáles lo

CRÁNEO CABLEADO
La actividad cerebral de los pacientes se puede vigilar y regular mediante técnicas de neuroimagen.

CORBIS / ADRIANNA WILLIAMS

La actividad de las estructuras cerebrales más profundas apenas se capta a través de la superficie craneal

extinguían. Thernstrom se imaginó, al principio, que se encontraba en la playa y que la llama se correspondía al calor agradable del sol. Sin embargo, lejos de conseguir el efecto deseado, la llama se acrecentó. A continuación se le ocurrió una idea brillante. Recordaba la historia de un mártir religioso que fue sacrificado en la hoguera. Cuando se planteó cómo podría escaparse de esa situación, el fuego de la pantalla desapareció de forma repentina, al igual que los pinchazos que sentía en la nuca. En definitiva, cada cual descubre su propia estrategia para adueñarse de su actividad cerebral.

En nuestra investigación comprobamos que tanto las personas sanas como las aquejadas de dolor conseguían manipular sus molestias. Cuanto mejor controlaban su ACC, menos dolores sentían. Según opinaban los pacientes, su dolor se había reducido casi a la mitad. Además, tras desconectar los monitores, con lo que desaparecía la retroalimentación visual, los probandos continuaron gobernando su ACC durante cierto tiempo. El entrenamiento parecía actuar, pues, de forma sostenida.

Investigación pionera

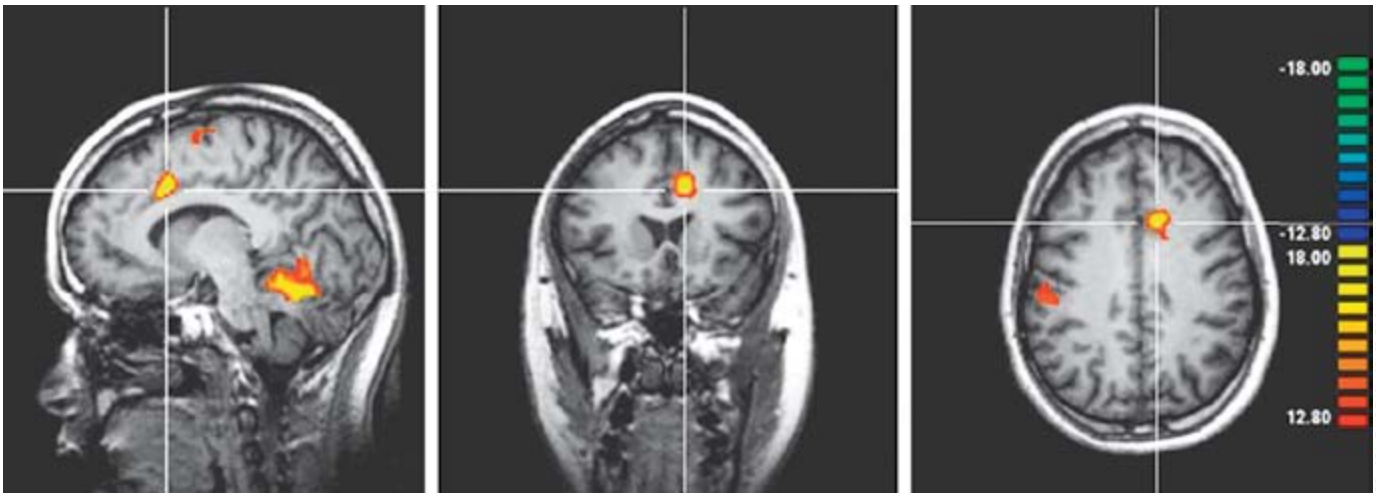
La neurorretroalimentación por resonancia magnética funcional en tiempo real representa un método terapéutico relativamente nuevo, aunque los investigadores trabajan desde hace ya casi cuarenta años con una aplicación similar mediante la electroencefalografía (EEG). Con ayuda de electrodos en la superficie del cuero cabelludo se captaba la actividad eléctrica de los fascículos nerviosos, fenómeno que el probando visualizaba en el monitor. Como en nuestro experimento con RMf, se proponía a los sujetos que modificaran la imagen visualizada, de manera que regulaban con ello la propia actividad cerebral.

El potencial terapéutico de la neurorretroalimentación despertó muy pronto el interés de numerosos científicos. Examinaron el método en distintos trastornos (entre otros, la depresión, las adicciones y los dolores crónicos). Incluso algunos enfermos con epilepsia aprendieron a regular los ritmos neuronales que subyacían a sus crisis.

Sin embargo, la neurorretroalimentación por EEG presenta de un inconveniente grave: las señales que detectan los electrodos son difíciles de atribuir a una región cerebral concreta. En particular, la actividad de las estructuras cerebrales más profundas, que participan en numerosas enfermedades, apenas se capta a través de la superficie craneal.

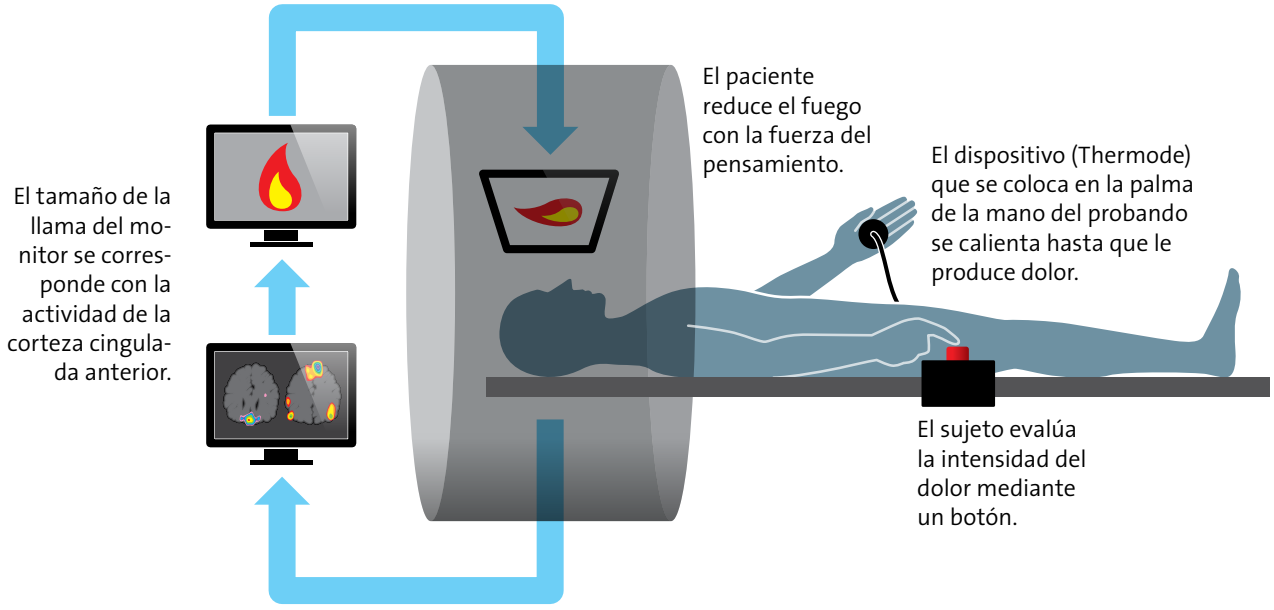
Durante los años noventa del siglo XX se introdujo la resonancia magnética funcional como técnica de imagen neuronal [*véase* «Evolución de las imágenes cerebrales», por A. von Hopffgarten; MENTE Y CEREBRO n.º 55, 2012]. Dicha técnica, en la actualidad muy extendida, permite medir el contenido de oxígeno en la sangre. Si se activan las neuronas de una región cerebral determinada, precisarán más oxígeno de los vasos sanguíneos de la vecindad, con lo que el flujo sanguíneo por esa región aumentará. La relación entre la sangre muy poco oxigenada constituye, pues, un indicador fiable de la magnitud de activación en el cerebro.

El primer paso hacia la neurorretroalimentación por RMf lo dieron en 1995 Robert Cox y sus colaboradores, por entonces en la Escuela de Medicina de Wisconsin. Los biofísicos hallaron



EL ALIVIO DEL TORMENTO
Cuando sentimos dolor, se excita la corteza cingulada anterior (*amarillo*). La neurorretroalimentación por resonancia magnética funcional permite reducir su actividad y mitigar, en consecuencia, los dolores.

DE: «REAL-TIME FMRI APPLIED TO PAIN MANAGEMENT», H. CHAPIN ET AL. EN *NEUROSCIENCE LETTERS*, VOL. 520, PÁGS. 174-181, 2012. REIMPRESO CON PERMISO DE ELSEVIER/CCC



JASON LEE

un modo de analizar los datos de la imagen cerebral en tiempo real; no después del experimento, como era lo usual en esa época. De esa manera, los investigadores podían presentar a los probandos las señales de RMf en el momento que sucedían para que ellos mismos las modificaran con la fuerza de su pensamiento.

Un poco más tarde, nuestro grupo de Stanford, junto con el neuroinvestigador Christopher deCharms, inició una aplicación práctica de la imagen por resonancia magnética funcional con fines terapéuticos. Nos centramos en el tratamiento de individuos que padecían dolores, caso de la paciente Melanie Thernstrom. Otros científicos utilizaron la neurorretroalimentación por RMf para aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Leena Subramanian y otros investigadores de la Universidad de Cardiff ensayaron en 2011 esta técnica con pacientes que presentaban un párkinson incipiente. Invitaron a los participantes al laboratorio en dos ocasiones. En la primera visita se les solicitó, una vez tumbados en el tomógrafo, que imaginasen un movimiento corporal determinado mientras los neurocientíficos les mostraban, a través de un monitor, la actividad momentánea del área motora suplementaria (o AMS, región de la corteza cerebral que se relaciona con los movimientos motores y se halla menos activa en las personas con párkinson que en las sanas). En cuanto los pacientes pensaban en el movimiento correspondiente, su AMS se ponían en marcha.

Gimnasia imaginaria

Durante una pausa semestral, los probandos debían seguir ejercitándose en su casa en la «reanimación» de la citada región cerebral. El grupo de control, es decir, los participantes que no habían recibido retroalimentación de la actividad de su corteza motora durante la resonancia, también practicaron con regularidad el movimiento imaginario.

Cuando los investigadores convocaron a los participantes por segunda vez al laboratorio, aquellos que habían recibido la neurorretroalimentación activaron la AMS de manera más notable que los probandos de control. Además, obtuvieron mejores resultados en la tarea de velocidad. Y, lo que es más importante, el característico temblor síntoma de la enfermedad de Parkinson se redujo.

La contemplación de las regiones cerebrales mediante RMf en tiempo real aportó, tal y como ocurrió en estos estudios, sorprendentes conocimientos. No obstante, esta metodología topó pronto con limitaciones: cada pensamiento y cada sentimiento activan redes extensas de grupos de células nerviosas. Hasta los procesos más simples (oler una flor, por ejemplo) ponen en marcha una «coreografía» de procesos neuronales.

Supondría un gran avance que los pacientes supieran dirigir la interrelación de varias regiones cerebrales con ayuda de la neurorretroalimentación. Mas, para ello, los investigadores tendrían que clasificar el patrón complejo de activación del cerebro para estados mentales determinados. De

ESPIONAJE DE ALTURA

Durante la neurorretroalimentación por resonancia magnética funcional en tiempo real, un tomógrafo registra en el paciente la actividad neuronal de una región concreta del cerebro, como puede ser la corteza cingulada anterior (CCA, área que interviene en la percepción del dolor). Una computadora transforma la señal en una imagen simbólica, una llama, cuyo tamaño se transforma según la actividad de la CCA. El probando trata de apagar la llama con la fuerza de su pensamiento; de esta manera reduce la sensación de dolor.

momento, los científicos han logrado «leer» de un modo sencillo el pensamiento mediante RMf.

La búsqueda de una impronta neuronal de procesos imaginarios específicos resulta laboriosa: al principio, la persona ha de contemplar miles de fotografías dentro del tomógrafo de resonancia; a continuación, los patrones correspondientes de activación se almacenan, junto con las imágenes, en un banco de datos. Si el ordenador registra un patrón conocido durante un barrido de la RMf, puede inferir lo que el probando está visualizando en ese momento [*véase* «El maravilloso cerebroscopio», por Christof Koch; MENTE Y CEREBRO n.º 59, 2013]. Como la codificación de las ideas y de los recuerdos varía de un cerebro a otro, los investigadores necesitan abordar estos bancos de datos de forma individual para cada probando.

La primera aplicación potencial de este método la descubrió Stephen LaConte, hoy en el Instituto de Investigación Virgina Tech Carilion, en Roanoke. Gracias al patrón de activación cerebral logró saber si un fumador estaba deseando encenderse un cigarrillo en ese preciso momento. Si se pudiese reducir la actividad de la red cerebral con la fuerza del pensamiento, los adictos al tabaco quizá podrían superar el vicio.

El potencial de la RMf en tiempo real no se limita al tratamiento de las enfermedades; también permite elaborar tácticas que estimulan la creatividad personal. Cuando una persona descubre cómo hacer que su cerebro sea «más creativo», puede entrenarlo a diario, de forma parecida a los ejercicios de los individuos con párkinson del estudio citado antes.

Los neuroinvestigadores han dado ya los primeros pasos para estimular el rendimiento cognitivo gracias a las imágenes por resonancia magnética funcional en tiempo real. Se sabe, desde hace tiempo, que la capacidad humana para asimilar nueva información fluctúa: a veces nos resulta fácil aprender; otras nos cuesta y ni siquiera recordamos las palabras. El equipo de John Gabrieli, del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT), intentó averiguar en 2012, por medio de RMf en tiempo real, los plazos en los que los probandos eran más receptivos. ¿Podría mejorarse así el rendimiento educativo?

Mostraron a los participantes 250 imágenes durante la resonancia al tiempo que medían la actividad del área parahipocámpica de lugar (PPA, por sus siglas en inglés), región que se excita cada vez que nos impresionan ciertas escenas y luego las evocamos. Tras la resonancia, los probandos debían reconocer las fotografías que habían visto entre un total de 500.

Como comprobaron los investigadores del MIT, los sujetos reconocieron mejor las escenas que habían contemplado cuando su PPA se encontraba activa. Así pues, parece posible acelerar los procesos de aprendizaje si adaptamos nuestro programa de entrenamiento al estado real del cerebro.

De momento, un uso extendidio de la neurorretroalimentación por RMf no resulta posible. La razón principal radica en que un escáner de RMf vale una fortuna; en otras palabras, medir la actividad neuronal solo para aprender algunos vocablos resultaría un enorme dispendio. Por ello, este método se aplicará sobre todo para combatir las enfermedades que no responden bien a los tratamientos al uso, como son el dolor crónico o la adicción.

Es muy probable que la resonancia magnética funcional en tiempo real pueda combinarse con técnicas de imagen móviles más accesibles económicamente, como el EEG o la espectroscopía de infrarrojo cercano (EIC). El principio de EIC se parece al de RMf, con la diferencia de que registra la actividad cerebral con la ayuda de la luz en vez de utilizar un imán. Aunque EEG y EIC no ofrecen la misma resolución que la imagen por resonancia magnética funcional, los investigadores podrían elaborar un patrón de la actividad cerebral registrado mediante neurorretroalimentación por RMf a la impronta de EEG o EIC

La neurorretroalimentación por RMf en tiempo real nos ofrece la oportunidad de mirar bajo el capó, es decir, de acceder a los orígenes de los procesos de pensamiento conscientes e inconscientes. Ello permite a los terapeutas la posibilidad de tratar a sus pacientes a la vez que monitorizan las respuestas de su cerebro a ese tratamiento. También abre camino a las terapias y rutinas de ejercicio que evolucionan al ritmo de la adaptación del cerebro. Sin olvidar que con la exploración de este novedoso panorama, tanto para avanzar en la investigación como para acelerar la curación de los trastornos, empezamos a aprender sobre la capacidad de autodirigir nuestro crecimiento.

Heather Chapin *trabaja en la facultad de medicina de la Universidad Stanford.* ***Sean Mackey*** *es profesor de medicina del dolor y neurología en este mismo centro.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 67

Para saber más

Decoding fMRI brain states in real-time. S. M. LaConte en *NeuroImage*, vol. 56, págs. 440-454, 2011.

Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback for treatment of Parkinson's disease. L. Subramanian et al. en *Journal of Neuroscience*, vol. 31, págs. 16.309-16.317, 2011.

Real-time fMRI applied to pain management. H. Chapin et al. en *Neuroscience Letters*, vol. 520, págs. 174-181, 2012.

En nuestro archivo

Origen de los chips cerebrales. J. Horgan en *MyC* n.º 15, 2005.

Neurorretroalimentación. U. Kraft en *MyC* n.º 18, 2006.

Marcapasos para el cerebro. M. L. Kringelbach y T. Z. Aziz en *MyC* n.º 40, 2010.

Neuromodulación contra la depresión resistente. C. V. Torres Díaz et al. en *MyC* n.º 55, 2012.

Otros títulos de la colección

MENTE y CEREBRO **Cuadernos**

Nuestros mejores artículos sobre los grandes temas de la psicología y las neurociencias

Puedes adquirirlos en

investigacionyciencia.es

Prensa Científica, S.A.

La psicoterapia a distancia, más consolidada

El tratamiento en línea muestra sus ventajas en el terreno de la salud mental

ROBERT EPSTEIN

EN SÍNTESIS

Consultas a distancia

1 La psicoterapia por correo electrónico, vídeo, chat o telefonía móvil puede ofrecer un tratamiento eficaz para los trastornos emocionales, cognitivos o de conducta.

2 Incluso mensajes terapéuticos breves enviados por teléfono móvil pueden ayudar en el tratamiento de trastornos alimentarios, alcoholismo, tabaquismo y ansiedad, entre otros.

3 El número de recursos electrónicos para la atención de la salud mental crece con rapidez.

Gabriela (nombre ficticio) es asesora de inversiones. Tiene 42 años. Lleva más de uno recibiendo tratamiento psicológico a través del chat de su ordenador. Su última ruptura sentimental la hundió en una fuerte depresión; necesitaba contar con un oído atento, coherente y objetivo. Años atrás, a causa de la pérdida de un hijo, experimentó con la psicoterapia presencial clásica, a su entender, sobrevalorada. En cambio, el tratamiento a partir de conversaciones electrónicas le permite repasar y revivir la secuencia de comunicaciones y los momentos terapéuticos. En negro sobre blanco puede apreciar su mejoría.

Linda (nombre también ficticio), de 57 años y divorciada, utiliza desde hace más de dos años el tratamiento psicológico vía chat. Cada semana realiza una sesión electrónica, cuyo precio le supone menos de la mitad que el coste de la asistencia presencial. «Además, no perdemos el tiempo en cháchara banal; vamos directamente al grano», comenta. Su terapeuta la ha ayudado a salir de una debilitante depresión que se inició cuando Linda intentaba consolar a una amiga apenada. Nunca ha visto a su terapeuta. De hecho, ni siquiera conoce su voz.

Ante la pregunta del factor distancia característico en las conversaciones terapéuticas de esta índole, ambas pacientes sostienen puntos de vista similares, a la par que un tanto curiosos. «¿Qué distancia? El terapeuta me consulta en mi propia casa. Nuestra interacción es inmediata. He compartido con él cosas que jamás habría compartido con nadie», responde Gabriela. También explica que en las sesiones presenciales, «cara a cara», censuraba sus palabras para evitar reacciones faciales negativas del terapeuta. La terapia por chat le ha permitido ser «completamente sincera».

Linda y Gabriela comparten terapeuta: Charles Benedict. Este reside en Maryland. Linda se encuentra en California, a más de 4000 kilómetros de Benedict; Gabriela vive en Múnich, a unos 6500 kilómetros. ¿Resulta eficaz una terapia a tantos miles de kilómetros de distancia? Aunque ¿qué es en realidad la distancia? ¿Puede ser la lejanía geográfica grande y, en cambio, la separación psicológica pequeña? Mi condición de investigador en psicología interesado desde hace tiempo en cuestiones tecnológicas me llevó a examinar el estado en el que se halla la psicoterapia a distancia.

Hace tiempo que investigadores, pacientes y profesionales de la salud mental aplauden ciertos aspectos de la terapia a distancia: menor coste de las sesiones y mayor facilidad para concertarlas; respeto a la intimidad del paciente; protección —tanto del paciente como del terapeuta— de posibles abusos físicos o sexuales; y accesibilidad a la pericia profesional ante enfermedades poco comunes desde cualquier punto del planeta. Investigaciones recientes han demostrado también

GETTY IMAGES

que la teleterapia resulta eficaz en la práctica. De hecho, gran parte del escepticismo que desde antiguo rodeaba las novedosas modalidades de tratamiento va disipándose.

Avalancha de pruebas

Diversos estudios han comprobado la potencia de la psicoterapia ejercida mediante medios remotos, como chats, correos electrónicos, vídeos o comunicación telefónica (ya sea oral o a través de mensajes breves en el móvil). Azy Barak, psicólogo asesor de la Universidad de Haifa, ha recopilado una lista de investigaciones y comentarios sobre la «e-terapia»: un total de 983 artículos que se remontan al año 1993, aunque la mayoría de ellos corresponden a los últimos años. En 2008, Barak y sus colaboradores analizaron los resultados de 92 estudios que, en su conjunto, evaluaban a casi 10.000 personas que habían recibido terapia a través de algún medio electrónico. Determinaron que esta forma de tratamiento resultaba igual de eficaz que la variedad presencial.

En 2009, la psicóloga Lisa K. Richardson y sus colaboradores de la Universidad de Murdoch, en Australia, revisaron 148 artículos publicados desde 2003. En su caso, señalaron que la metodología de algunas de las investigaciones resultaba deficiente (sobre todo, por carecer de ensayos controlados y aleatorizados). Aun así, el equipo concluyó que el alto grado de satisfacción y aceptación de la atención remota a la salud mental había quedado demostrado de forma consistente entre los pacientes, una variedad de poblaciones clínicas y una amplia gama de servicios. En otro artículo de revisión, también datado en 2009, psicólogos de las universidades de Indiana Meridional y de Manchester llegaron a la conclusión de que los psicoterapeutas a distancia y sus clientes pueden

SIN CITA PREVIA
La terapia a distancia permite la atención inmediata y en la propia casa del paciente.

EN LA WEB

Para comprobar si le resultaría beneficioso acudir a algún tipo de consulta psicológica (presencial o en línea), puede cumplimentar el test de Epstein en **doYouneedtherapy.com** (en inglés).

establecer alianzas terapéuticas formales y significativas. Advirtieron, además, de que numerosos profesionales dedicados al tratamiento tradicional (cara a cara) subestiman la calidez y la profundidad de los vínculos que se establecen en la terapia a distancia.

Un año después, en 2010, Kristin Heron y Joshua Smyth, psicólogos ambos en la Universidad de Syracuse, apreciaron que las intervenciones de terapia «momentáneas» mediante teléfono móvil ayudan a tratar y gestionar los trastornos alimentarios, el abuso del alcohol, el tabaquismo, la ansiedad, además de otros problemas: los mensajes breves resultan fáciles y baratos de enviar, por lo que constituyen unos refuerzos ideales para el tratamiento tradicional. (Imagínese el lector que, de forma periódica, recibiera tuits enviados por su terapeuta a las pocas horas, e incluso minutos, de perder los nervios o de sentirse en la necesidad de recurrir a un cigarrillo.)

Los mensajes breves por móvil ayudan en los trastornos alimentarios, entre otros

Ante este panorama favorable, diversas asociaciones profesionales, entre ellas la Asociación Americana de Orientación Psicológica y la Asociación Nacional de Trabajadores Sociales estadounidense, conceden el visto bueno a este tipo de tratamiento. Incluso disponen de directrices oficiales en torno a la psicoterapia a distancia para sus asociados. Por su parte, la Asociación Americana de Psicología ha otorgado al tratamiento en línea su aprobación tácita: no hace distingos con respecto a la terapia electrónica en la introducción de su código de ética profesional; al contrario, la incluye entre las diversas modalidades de tratamiento psicológico. En palabras de Gerald P. Koocher, psicólogo clínico del Colegio Simmons, «lo que importa es la competencia en el ejercicio profesional, no la forma en que se proporcione la terapia».

Nadie sabe que eres un perro

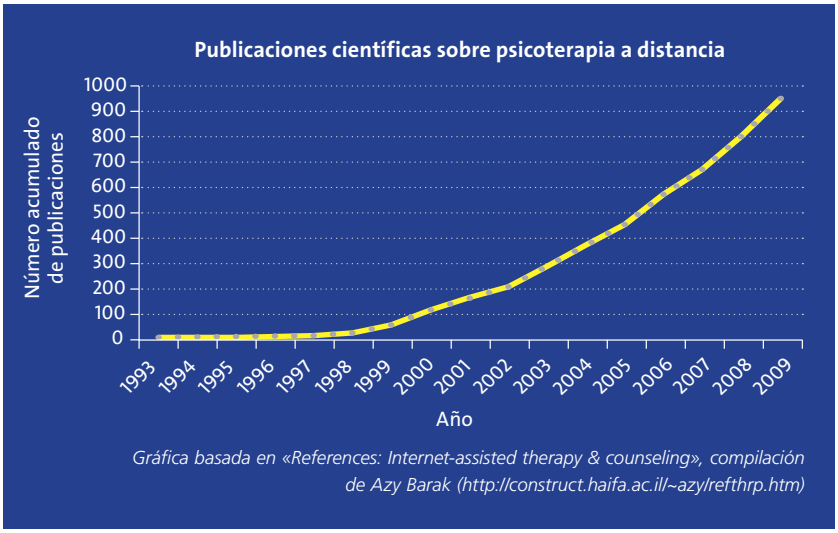
Aun así, la psicoterapia a distancia presenta algunos problemas peculiares. Según sostiene la Asociación Americana de Psiquiatría al reiterar su posición a favor de dicha modalidad de tratamiento en 2005 y 2009, y a pesar de carecer todavía de datos empíricos, la terapia a distancia presenta mayores probabilidades de eficacia si los contactos iniciales se realizan de forma presencial. El testimonio de una de las pacientes con las que he hablado me confirma tal afirmación. Annie (nombre ficticio), de 45 años y residente en Boston, quería seguir el tratamiento de su trastorno alimentario con su terapeuta habitual, pese a que este iba a mudarse a Florida. Al final, la terapia pudo continuar su curso sin tropiezo alguno gracias al teléfono. Sin embargo, Annie duda de que hubiese accedido a una psicoterapia de haber sido en tales condiciones desde un inicio. En la entrevista personal con el profesional se establece a menudo un vínculo especial, incluso si el paciente no cuenta gran cosa.

El quid del problema, sugiere Koocher, estriba en saber qué es lo más adecuado para cada persona. Así, algunos pacientes se tomarían más en serio al terapeuta si observasen en él signos de autoridad (chaqueta y corbata, pongamos por caso), o si la consulta sucede en un gabinete de aspecto clásico (con diplomas enmarcados en la pared, por ejemplo). «Para el paciente que necesita hallarse en una sala de consulta, a solas con un terapeuta, es probable que el tratamiento a distancia no le resulte el adecuado, por muy buena que sea su conexión a Skype», añade Koocher.

Otro motivo de preocupación en este tipo de psicoterapia es la posibilidad de fraude. Koocher evoca una viñeta cómica en la que un perro habla con otro mientras escribe en un teclado. «En Internet nadie sabe que eres un perro», le dice. Organizaciones como la Sociedad Internacional en Línea para la Salud Mental o el Instituto de Psicoterapia Oline facilitan al público formas de verificar si los terapeutas que se anuncian en línea están autorizados y cualificados para ejercer. Sin embargo, el ciberespacio es vasto y, en gran medida, carece de regulación, por lo que presenta una amplia cabida para los charlatanes. En una encuesta llevada a cabo en 136 sedes que ofrecen

CONTAR CON TELETERAPIA

Desde 1998 se han publicado cerca de mil artículos sobre psicoterapia a distancia en revistas científicas, de los cuales casi dos tercios aparecieron en los últimos cinco años. Antes de 1998 solo se escribieron cinco o seis artículos sobre el tema.



Gráfica basada en «References: Internet-assisted therapy & counseling», compilación de Azy Barak (http://construct.haifa.ac.il/~azy/refthrp.htm)

CORTESÍA DE LINDEN RESEARCH, INC. (*captura de Second Life*); DE: *THERAPY ONLINE: A PRACTICAL GUIDE* K. ANTHONY Y DA. MERZ NAGEL, SAGE PUBLICATIONS, 2010 (*chat*)

VIRTUAL A LA VEZ QUE REAL
En su consulta de Second Life, un mundo virtual (*izquierda*), las terapeutas DeeAnna Merz Nagel y Kate Anthony instruyen a otros profesionales para ejercer la psicoterapia en línea. En el simulacro (*derecha*), «Clara» asesora a «Mary».

consejo psicológico por la Red se observó escaso cumplimiento de las normas establecidas en fecha reciente por la Junta Nacional de Asesores Certificados (NBCC, por sus siglas en inglés), organización estadounidense para la certificación de profesionales en servicios sociales.

Otro problema es que la normativa sobre licencias profesionales resulta un barrizal: la licencia autoriza a los psicoterapeutas a ejercer tan solo en el estado en el que se encuentran registrados. ¿Supone, entonces, el envío de mensajes textuales o telefónicos desde una consulta sita en un estado ejercer en ese territorio concreto? De no ser así, la presentación de querellas por mala práctica contra aquellos terapeutas que ofrezcan tratamiento a pacientes transfronterizos podría congelar todos los intercambios con clientes fuera del área geográfica del profesional. Organizaciones como la Asociación de Estado y Juntas Provinciales de Psicología (ASPPB, por sus siglas en inglés) tratan de despejar estos asuntos. Otra cuestión más a tener en cuenta: el psicoterapeuta a gran distancia de sus pacientes se halla en condiciones desfavorables para atender los casos urgentes.

Solo es el comienzo

Aunque, de forma progresiva, iba sintiendo más confianza en la licitud y viabilidad de las diversas formas de psicoterapia a distancia, me percaté de que las mismas fuerzas que permiten proliferar con rapidez las nuevas modalidades terapéuticas serán las que, no a mucho tardar, las dejarán atrás. Se ha comprobado que los juegos computarizados y las bitácoras pueden ejercer aplicaciones terapéuticas en ciertos trastornos, posiblemente, porque abren vías para aliviar tensiones que se han ido acumulando. La inteligencia artificial cuenta ya con programas informáticos muy elaborados, los cuales suplementan, e incluso administran, ciertas formas de tratamiento, con lo que reducen la necesidad de recurrir al terapeuta humano. Los niños con autismo se benefician hoy por hoy de robots sonrientes especialmente diseñados para interactuar con ellos con la paciencia que ningún ser humano sería nunca capaz de reunir y conservar.

Los programas de realidad virtual pueden también prestar servicio en el tratamiento de psicopatologías, como las fobias, ciertos trastornos alimentarios o el estrés postraumático [*véase* «Terapia 2.0», por N. Westerhoff; MENTE Y CEREBRO n.º 30, 2008]. Los individuos pueden, asimismo, derivar beneficios de carácter conductual o emotivo de las actividades de sus avatares. De hecho, dos terapeutas humanas y reales han abierto consulta en el mundo virtual de Second Life, donde sus respectivos avatares atienden a otros avatares y a las personas reales que se esconden tras ellos.

Se estima que, en el plazo de cinco a diez años, más de mil millones de personas van a ocupar gran parte de su tiempo en comunidades virtuales. En ellas, sin lugar a dudas, no faltarán clientes virtuales a los terapeutas, sean humanos o trasuntos computarizados. En el ínterin, siguen progresando otras terapias no tradicionales, sea con fármacos o por estimulación directa del cerebro. Aunque la psicoterapia tradicional, basada en entrevistas personales, continuará practicándose durante decenios, seguramente va a desempeñar un papel cada vez menor en el extraordinario mundo de la intervención terapéutica que nos espera.

Robert Epstein *es escritor y psicólogo investigador del Instituto Americano para la Investigación del Comportamiento y la Tecnología. Ha sido redactor jefe de* ***Psychology Today****.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 51

Uno de los inconvenientes en la terapia a distancia es la posibilidad de fraude

Para saber más

A comprehensive review and a meta-analysis of the effectiveness of internet-based psychotherapeutic interventions. A. Barak, L. Hen, M. Boniel-Nissim y N. Shapira en *Journal of Technology in Human Services*, vol. 26, págs. 109-160, 2008.

Current directions in videoconferencing tele-mental health research. L. K. Richardson, B. C. Frueh, A. L. Grubaugh, L. Egede y J. D. Elhai en *Clinical Psychology: Science and Practice*, vol. 16, págs. 323-338, 2009.

Therapy revolution: Find help, get better, and move on without wasting time or money. R. M. Zwolinski y C. R. Zwolinski. Health Communications, 2009.

Therapy online: A practical guide. K. Anthony y DA. Merz Nagel. Sage Publications, 2010.

The use of technology in mental health: Applications, ethics and practice. Kate Anthony, DeeAnna Merz Nagel y Stephen Goss. Charles C. Thomas, 2010.

Fármacos contra la conducta adictiva

El consumo habitual de drogas daña la flexibilidad cerebral. Los investigadores estudian cómo restablecer la plasticidad neuronal y así facilitar a los afectados el control de su comportamiento

MICHELE SOLIS

EN SÍNTESIS

El poder de la adicción

1 Las personas adictas presentan dificultades para cambiar sus viejos hábitos de consumo.

2 Las drogas alteran en el núcleo accumbens los lugares de contacto entre las neuronas: las sinapsis. Estas se vuelven rígidas y dejan de reaccionar a ciertos neurotransmisores.

3 Los investigadores indagan fármacos que permitan restaurar la plasticidad neuronal, lo que facilitaría al individuo cumplir con su objetivo de dejar de drogarse.

Ramón* empezó a abusar del alcohol en 1994. Ese año, le pareció que todo su entorno se derrumbaba: su padre falleció; él mismo sufría problemas de salud; también le surgieron dificultades laborales. Comenzó a beber más de lo que solía hacer hasta entonces; inclusó llegó a consumir más de diez tragos diarios. En 2009 su familia le planteó un ultimátum: o dejaba la bebida o se iba de casa.

«La elección parece sencilla, pero resulta muy, muy difícil», explica este empresario de 58 años y con carrera universitaria. «Tengo una esposa por la que daría la vida; dos chicos de lo mejor que puede haber; y aquí estoy, mirándome en el espejo, preguntándome, "¿Vas a dejarlo todo por un trago?"», se decía entonces. Aun así, seguía bebiendo a escondidas, trasegando en secreto botellitas de vodka cuando sacaba a pasear al perro, encerrado en el cuarto de baño o dentro del coche, mientras pasaba el automóvil por el túnel de lavado.

La sensación que sufren las personas alcohólicas de hallarse atrapadas en viejas rutinas refleja una resistencia al aprendizaje que los científicos tratan de conocer a escala molecular. En los últimos años se han obtenido pruebas de que el alcohol y las drogas merman la plasticidad del cerebro y afectan a regiones que deben participar en los cambios de hábitos, entre otras. Las drogas dañan las sinapsis (uniones entre neuronas), incluso si se consumen por un corto período de tiempo. El funcionamiento sináptico sano resulta crítico para traducir la voluntad de la persona en acción. En otras palabras, las estructuras necesarias para arrancar al sujeto de su adicción se degradan al consumir drogas.

Ante ese deterioro, los investigadores estudian formas de restablecer la flexibilidad cerebral perdida mediante compuestos que modulen el modo de operar del neurotransmisor glutamato en las sinapsis. «Tratamos de reparar la maquinaria cerebral que permite a las personas tener un mayor control de su comportamiento», señala Peter W. Kalivas, de la Universidad de Medicina de Carolina del Sur. Si se devolviera al cerebro a un estado en el que acepta los cambios, en lugar de rechazarlos, la recuperación podría recibir el empujón necesario. Sin embargo, Nora D. Volkow, directora del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas estadounidense, apunta: «Esto no curará la adicción, pero, decididamente, será una ayuda».

Aprendizaje limitado

En el pasado, los científicos se centraban en determinar el modo en que las drogas se apoderaban de las regiones cerebrales de recompensa [*véase* «Sistema de recompensa», por Claudia C. Wolf, *en este mismo número*]. Las nuevas investigaciones sobre el glutamato, en cambio, no

* Nombre alterado por la redacción.

UN SALVAVIDAS NECESARIO
Salir de una adicción resulta con frecuencia complicado si no se cuenta con la ayuda de otras personas.

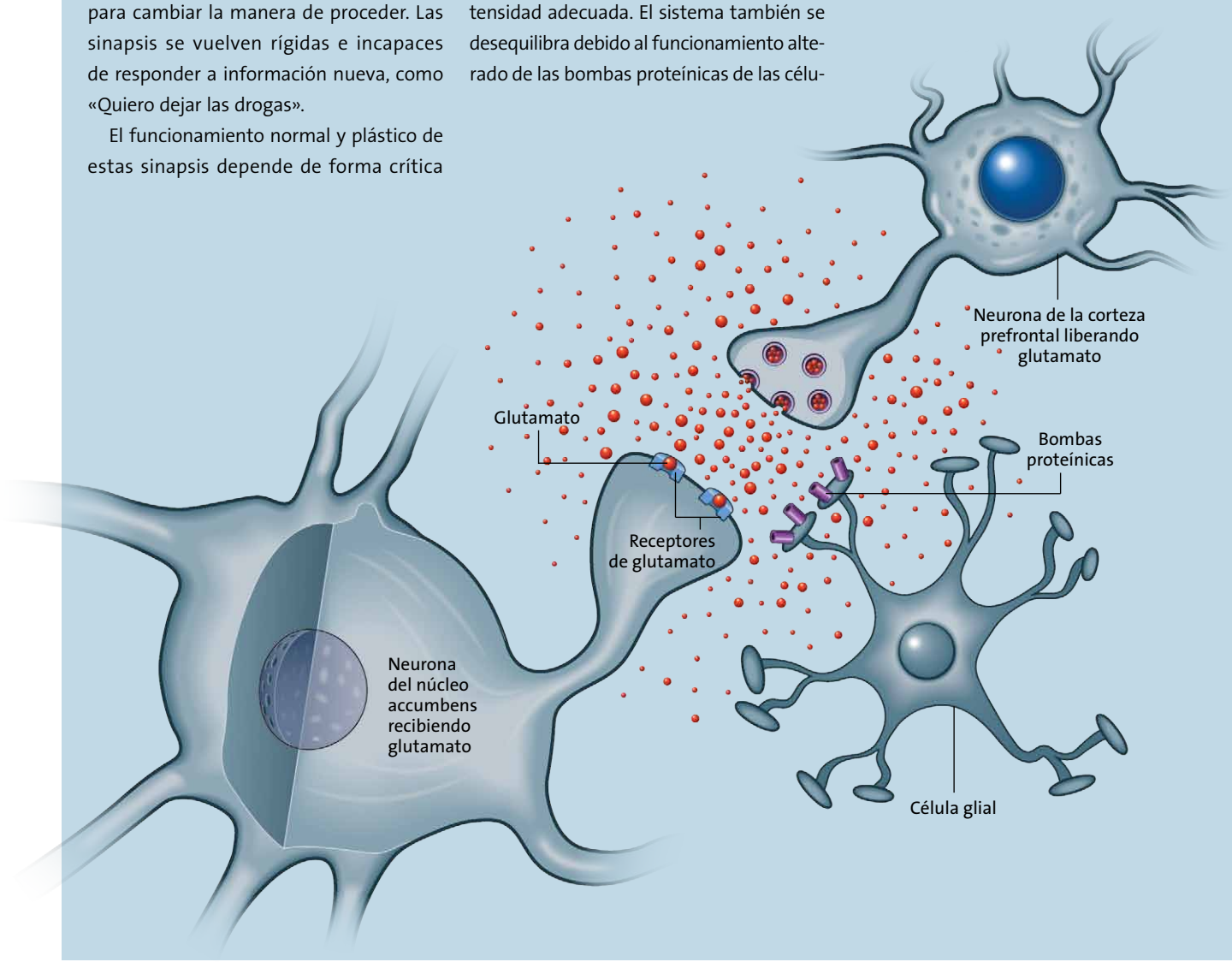
DANIEL STOLLE

Sinapsis rígidas

Las adicciones afectan a gran parte de la maquinaria molecular presente en las sinapsis, puentes intercelulares entre neuronas. Las conexiones entre la corteza prefrontal (donde se gestan las decisiones) y el núcleo accumbens (perteneciente al sistema de recompensa y responsable de la creación de hábitos) se dañan, por lo que las personas adictas presentan problemas para cambiar la manera de proceder. Las sinapsis se vuelven rígidas e incapaces de responder a información nueva, como «Quiero dejar las drogas».

El funcionamiento normal y plástico de estas sinapsis depende de forma crítica del neurotransmisor glutamato. Investigaciones recientes han revelado que el uso de drogas destruye la plasticidad cerebral, porque trastorna la maquinaria neuroquímica asociada al glutamato. Los receptores que detectan a dicho neurotransmisor en la sinapsis funcionan de manera defectuosa, por lo que la neurona receptora no envía a las células subsiguientes señales de intensidad adecuada. El sistema también se desequilibra debido al funcionamiento alterado de las bombas proteínicas de las células gliales cercanas, las cuales no alcanzan a mantener las concentraciones normales de glutamato en el espacio extracelular.

Al parecer, ciertos fármacos podrían corregir estos y otros funcionamientos sinápticos deficientes y con ello ayudar a que la voluntad de la persona adicta triunfe sobre su dependencia.



SCIENTIFIC AMERICAN MIND / JIM KOPP

buscan explicar cómo se instaura la adicción, sino que persiguen averiguar por qué resulta tan difícil de superar.

Incluso cuando las personas adictas ansían dejar de consumir, sea por temor a perder el empleo, la familia o incluso la vida, a menudo recaen. Se sospecha que esta incongruencia entre voluntad y acción es consecuencia de una merma en la capacidad de aprendizaje por efecto de las drogas. Aunque se sabe desde hace tiempo que estas sustancias inducen una variedad de deficiencias cognitivas, en los diez últimos años ha ido aflorando la idea de que el déficit de aprendizaje constituye una de las claves de la contuma-

cia en las adicciones. A los drogodependientes les cuesta romper con viejos hábitos, aunque estos no guarden relación alguna con la dependencia que sufren.

A partir de pruebas de «inversión de aprendizaje» puede medirse la dificultad para adquirir nuevas rutinas. En este tipo de test se pide al probando que cambie su respuesta a un estímulo al que se ha habituado. En el caso de los sujetos adictos, a pesar de que pueden aprender una regla novedosa, presentan tropiezos cuando esta pauta de conducta nueva cambia.

En 2006 se solicitó a voluntarios cocainómanos y alcohólicos que pulsaran una tecla cada vez que aparecía un rectángulo verde en una pantalla. Tras 500 repeticiones, se cambió la regla: ahora el rectángulo verde significaba «no pulsar». Los sujetos de control (sin adicción) dejaron pronto de apretar la tecla, en cambio, quienes sufrían dependencia siguieron haciéndolo. Según se comprobó en un estudio de seguimiento posterior, incluso después de explicarles sus errores, los sujetos con alcoholismo y drogodependencia continuaron apegados a la respuesta inicial.

David Jentsch, de la Universidad de California en Los Ángeles, afirma que la adicción podría describirse como una pérdida de la capacidad de desaprender lo aprendido. Se empieza aprendiendo una regla («Me drogo y me siento bien») y, con el tiempo, las consecuencias negativas se van acumulando, por lo que la regla cambia («Si uso drogas me ocurren cosas malas»). Jentsch aclara: «Los adictos conocen la nueva regla, saben que las cosas van mal, que la droga ya no resulta tan positiva como antes, pero son incapaces de ajustar su conducta». Ramón solía autoconvencerse de que era capaz de tomar un solo trago. «Pensaba que una cerveza no me haría ningún daño. Pero, antes de darme cuenta, ya había perdido la consciencia», comenta.

Estudios con animales apuntan a que la incapacidad de reajustar el comportamiento es resultado de las drogas; en otras palabras, no se trata de un rasgo innato. Jentsch y sus colaboradores informaron en 2002 que los ejemplares de mono cercopiteco verde a los que habían inyectado cocaína a diario y durante dos semanas presentaban una menor capacidad en la inversión de aprendizaje. A los nueve días de la última inyección, los monos aprendieron, a base de tanteos, cuál de tres objetos ocultaba una golosina. Una vez todos los animales averiguaron el escondrijo, los investigadores ocultaron el alimento bajo un objeto diferente con el fin de que los monos descubrieran la nueva ubicación.

Aquellos cercopitecos verdes que no habían recibido las dosis de cocaína optaron con rapidez por un nuevo objeto bajo el que encontrar el suculento premio; en cambio, los que habían recibido la droga continuaban buscando la golosina en el mismo lugar en el que se ocultaba al inicio del ensayo. Efectos similares se han observado en ratas y ratones a los que se ha administrado cocaína, metanfetamina o alcohol.

Circuitos con sobrecarga

La incapacidad o dificultad para deshacer lo aprendido revela que el cerebro se halla en «piloto automático». Las conductas que arraigan en hábitos, trátese de buscar comida o de drogarse, comienzan, en gran parte, de forma subconsciente y perduran hasta que un incidente o una nueva circunstancia exige un cambio. El proyecto de modificación se gesta en las regiones cerebrales de supervisión en la corteza prefrontal y se lleva a efecto mediante conexiones de dicha área con otras que gobiernan los comportamientos habituales, entre ellas el núcleo accumbens, estructura del tamaño de un terrón de azúcar que se aloja bajo la corteza cerebral. «Se trata de un circuito de autocontrol», indica Jentsch, «como un punto de encuentro del saber con el hacer».

Dichas regiones se comunican mediante las sinapsis neuronales. Para enviar un mensaje, una neurona de la corteza prefrontal libera glutamato sobre el extremo receptor de una neurona del núcleo accumbens. Allí, las moléculas de glutamato se unen a moléculas receptoras (proteínas específicas) de la segunda neurona. A continuación, los receptores descargan una señal eléctrica en la neurona del núcleo accumbens, el cual libera más neurotransmisores en sus propias sinapsis, de manera que el mensaje viaja de unas neuronas a otras. Las sinapsis robustas traducen este mensaje de glutamato en una intensa señal eléctrica, mientras que las débiles no consiguen ocasionar tal respuesta.

Estudios recientes constatan que esas sinapsis resultan inusitadamente rígidas en las adicciones, como si el núcleo accumbens recibiera mensajes de la corteza prefrontal pero no pudiera atender

Las nuevas investigaciones no buscan explicar cómo se instaura la adicción, sino saber por qué resulta tan difícil de superar

GETTY IMAGES

UNA AYUDA MÁS
La restauración de la flexibilidad cerebral deteriorada no supone por si sola la superación de la adicción: los afectados deben reforzar su propósito de abandonar las drogas mediante psicoterapia; por ejemplo, participando en grupos de apoyo.

a sus instrucciones. Por lo general, el vigor de las sinapsis varía con el tiempo según la pauta de mensajes que se han enviado a su través. De esta manera, la liberación a ritmo rápido de glutamato causa intensificaciones de larga duración en la respuesta eléctrica. Sin embargo, en animales expuestos a la cocaína, por mucho glutamato que se libere y por muy rápidamente que dicho neurotransmisor inunde la sinapsis, las señales eléctricas de los receptores no varían. Se han observado desorganizaciones de la plasticidad sináptica similares en animales expuestos a metanfetamina, nicotina y heroína.

Kalivas y Volkow proponen que esta pérdida de flexibilidad impide a las personas que sufren una adicción valerse de la información procedente de la corteza prefrontal para doblegar sus hábitos adictivos. «No es que las conexiones se hayan quemado por completo», explica Kalivas. «Se trata de algo más sutil, lo que nos alienta la esperanza de poder arreglarlo».

El tratamiento con N-acetilcisteína redujo el consumo tanto en fumadores de un paquete de cigarrillos diario como en adolescentes consumidores de cannabis

Reparación de sinapsis

Conocedores de que la restitución de esas sinapsis a su estado original podría ayudar a las personas a superar su dependencia, los investigadores indagan qué partes sinápticas daña la adicción. Aunque una sinapsis no es sino un diminuto punto de contacto entre dos neuronas, se basa en una amplia panoplia de maquinaria molecular responsable de liberar y detectar los mensajes glutamáticos.

Al parecer, las adicciones deterioran varios de esos componentes sinápticos. En 2003, el equipo de Kalivas descubrió que la cocaína reduce la cantidad de glutamato que nada por el exterior de las neuronas del núcleo accumbens, en el espacio que rodea a las células cerebrales y a sus diminutas sinapsis. La carencia de esta molécula señalizadora distorsiona los mensajes de glutamato que la corteza prefrontal envía a través de sinapsis.

La cocaína parece provocar esta deficiencia al reducir el número de bombas proteínicas que suministran glutamato y que se alojan en la glía, células de soporte cercanas [*véase* «Células gliales», por Bernardo Castellano López y Berta González Mingo; Mente y cerebro n.º 13, 2005].

Las células gliales importan un aminoácido, la cisteína, desde el espacio extracelular y exportan glutamato, que vierten a ese espacio. Kalivas y otros investigadores se preguntaron si un aporte mayor de cisteína al cerebro potenciaría el suministro de glutamato. Para comprobarlo recurrieron a un compuesto de uso corriente: la N-acetilcisteína (NAC), que se utiliza, entre otros casos, para tratar las sobredosis de paracetamol y como mucolítico en algunos jarabes contra la tos. En 2009, Kalivas demostró que este compuesto «ponía el turbo» a las bombas de glutamato restantes, lo que devolvía la concentración de este

neurotransmisor a valores normales y restauraba la plasticidad de las sinapsis.

En 2011, el grupo de Kalivas halló un vínculo entre dicha flexibilidad sináptica inducida por NAC y una reducción de conductas recidivantes en ratas. En un inicio, enseñaron a los múridos que si accionaban una palanca recibían cocaína intravenosa. A continuación, los mismos animales aprendieron a soltar la palanca cuando en vez de cocaína se les administraba suero salino. Tras una pequeña dosis de «recuerdo» de cocaína o de algún indicio asociado con la droga, las ratas de control empezaron de nuevo a accionar la palanca; en cambio, los roedores tratados con NAC la pulsaron un menor número de veces.

Las drogas no se limitan a obstruir las bombas de glutamato: también alteran la maquinaria sináptica responsable de su detección, efecto que sugiere otra posible diana terapéutica. Existen varios tipos de receptores de glutamato; de hecho, cada uno confiere a la señal eléctrica que emite ciertos rasgos diferenciales. Los diversos receptores interactúan, por lo que las alteraciones inducidas por la droga en uno de ellos pueden afectar a receptores de otro tipo y provocar una especie de reajustes moleculares en un efecto dominó. «No creo que la sinapsis tenga nada de monolítico, es decir, de algo que se rompa de una vez, sino que experimenta alteraciones, una tras otra», opina Marina Wolf, de la Universidad Rosalind Franklin de Medicina y Ciencia.

Wolf y su equipo descubrieron en 2008 que el acceso prolongado a la cocaína espoleaba en ratas el refuerzo duradero de un receptor de glutamato de un tipo inusitado, que iba parejo al deseo compulsivo de los roedores por droga. En 2011, este equipo informó que la estimulación farmacológica de otro tipo de receptor de glutamato invertía el efecto, posiblemente, instigando la remoción de los receptores insólitos.

Vía rápida hacia la recuperación

Numerosas de las alteraciones drogoinducidas en la señalización por glutamato pueden tratarse con medicamentos para otros fines. Ciertos compuestos receptores de glutamato han sido aprobados para trastornos como la migraña o la enfermedad de Parkinson. NAC se vende incluso en tiendas de dietética como antioxidante.

Estudios preliminares en humanos apuntan a que la ingesta de NAC reduce las ganas irrefrenables de consumir drogas. Kalivas y sus colaboradores descubrieron que un tratamiento con NAC de tres días reducía, aunque no suprimía, el deseo de volver a drogarse en los consumidores de cocaína. Un tratamiento similar rebajó a la mitad las ganas de cocaína, según informaron los participantes, usuarios habituales de la droga. Otros trabajos han revelado que la terapia con NAC reduce, tanto en adultos fumadores de un paquete de cigarrillos diario como en adolescentes consumidores usuales de marihuana, el vicio de fumar.

No obstante, Kalivas califica de «modestos» sus resultados en humanos en comparación con los que se han obtenido en múridos. Es posible que NAC necesite más tiempo para rehabilitar las sinapsis en el cerebro humano; además, seguramente los resultados serían mejores si los probandos se abstuvieran de consumir drogas durante el ensayo, hipótesis que investiga.

Con todo, las estrategias farmacológicas que se están estudiando para paliar la adicción no hacen sombra a las terapias conductuales: estas seguirán constituyendo una parte crucial del tratamiento. «La rehabilitación de la maquinaria sináptica no logrará nada por sí sola», explica Kalivas. «Las personas necesitan estímulos y apoyos que les ayuden a dejar las drogas». La rehabilitación de las sinapsis a través de fármacos puede allanar el camino y facilitar que los proyectos que «formula» la corteza prefrontal presidan la conducta. Este tipo de tratamiento podría acelerar la rehabilitación de personas como Ramón, quien intentó abandonar la bebida en varias ocasiones, con otros tantos fracasos. Tras la humillante experiencia de que le detuvieran por conducir ebrio empezó a tomar un fármaco que bloquea el metabolismo del alcohol y provoca náuseas y arcadas si consume bebidas alcohólicas. Esta amenaza, combinada con una terapia cognitivo-conductual, le ha ayudado a mantenerse sobrio desde enero de 2011.

No obstante, Ramón asegura que nada en la vida le ha costado tanto. Sus antiguos hábitos aún le persiguen. Fármacos directamente orientados a las regiones cerebrales responsables de la creación de comportamientos rutinarios podrían facilitarle la recuperación. «Hoy mismo pensaré en algún momento del día que una cerveza fría me sentaría muy bien. Pero tendré que superarlo y seguir adelante».

Michele Solis *es neurocientífica y escritora científica.*

Para saber más

Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: Implications for the control of behavior by reward-related stimuli. J. D. Jentsch y J. R. Taylor en *Psychopharmacology*, vol. 146, n.º 4, págs. 373-390, octubre de 1999.

Reversing cocaine-induced synaptic potentiation provides enduring protection from relapse. Khaled Moussawi et al. en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 108, n.º 1, págs. 385-390, enero de 2011.

New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. P. W. Kalivas y N. D. Volkow en *Molecular Psychiatry*, vol. 16, n.º 10, págs. 974-986, octubre de 2011.

A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. K. M. Gray et al. en *American Journal of Psychiatry*, vol. 169, n.º 8, págs. 805-812, agosto de 2012.

An open-lable pilot trial of N-acetylcystene and varenicline in adult cigarette smokers. E. A. McClure et al. en *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, vol. 41, n.º 1, págs. 52-56, julio de 2014.

More cocaine-more glutamate-more addiction. C. D. Gibson y P. W. Kalivas en *Biological Psychiatry*, vol. 76, n.º 10, págs. 765-766, noviembre de 2014.

En nuestro archivo

Psicobiología de los hábitos. Ann M. Graybiel y Kyle S. Smith en *IyC*, agosto de 2014.

CATÁLOGO DE PRODUCTOS

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Ejemplares atrasados de *Investigación y Ciencia*: 6,90€

Para efectuar tu pedido:

Teléfono: (34) 934 143 344

A través de nuestra Web:

www.investigacionyciencia.es

PROMOCIONES

5 EJEMPLARES AL PRECIO DE 4

Ahorra un 20 %

5 ejemplares de *MENTE Y CEREBRO*
o 5 ejemplares de *TEMAS*
por el precio de 4 = 27,60€

SELECCIONES TEMAS

Ahorra más del 25 %

Ponemos a tu disposición grupos de 3 títulos de *TEMAS* seleccionados por materias.

3 ejemplares = 15,00 €

1. ASTRONOMÍA
Planetas, Estrellas y galaxias, Presente y futuro del cosmos
2. BIOLOGÍA
Nueva genética, Virus y bacterias, Los recursos de las plantas
3. COMPUTACION
Máquinas de cómputo, Semiconductores y superconductores, La información
4. FÍSICA
Núcleos atómicos y radiactividad, Fenómenos cuánticos, Fronteras de la física
5. CIENCIAS DE LA TIERRA
Volcanes, La superficie terrestre, Riesgos naturales
6. GRANDES CIENTÍFICOS
Einstein, Newton, Darwin
7. MEDICINA
El corazón, Epidemias, Defensas del organismo
8. MEDIOAMBIENTE
Cambio climático, Biodiversidad, El clima
9. NEUROCIENCIAS
Inteligencia viva, Desarrollo del cerebro, desarrollo de la mente, El cerebro, hoy
11. LUZ Y TÉCNICA
La ciencia de la luz, A través del microscopio, Física y aplicaciones del láser
12. ENERGÍA
Energía y sostenibilidad, El futuro de la energía (I), El futuro de la energía (II)

BIBLIOTECA SCIENTIFIC AMERICAN (BSA)

Ahorra más del 60 %

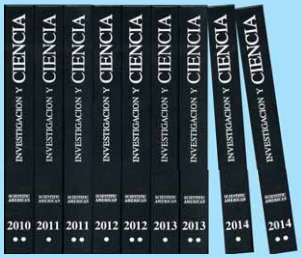
Los 7 títulos indicados de esta colección por 75 €

- Tamaño y vida
- Partículas subatómicas
- Construcción del universo
- La diversidad humana
- El sistema solar
- Matemáticas y formas óptimas
- La célula viva (2 tomos)

Las ofertas son válidas hasta agotar existencias.

TAPAS DE ENCUADERNACIÓN

DE *INVESTIGACIÓN Y CIENCIA*
ANUAL (2 tomos) = 12,00 €
más gastos de envío = 5,00 €



Si las tapas solicitadas, de años anteriores, se encontrasen agotadas remitiríamos, en su lugar, otras sin la impresión del año.

BIBLIOTECA SCIENTIFIC AMERICAN

Edición en rústica

N.º ISBN	TITULO	P.V.P.
012-3	El sistema solar	12 €
016-6	Tamaño y vida	14 €
025-5	La célula viva	32 €
038-7	Matemática y formas óptimas	21 €

Edición en tela

N.º ISBN	TITULO	P.V.P.
004-2	La diversidad humana	24 €
013-1	El sistema solar	24 €
015-8	Partículas subatómicas	24 €
017-4	Tamaño y vida	24 €
027-1	La célula viva (2 tomos)	48 €
031-X	Construcción del universo	24 €
039-5	Matemática y formas óptimas	24 €
046-8	Planeta azul, planeta verde	24 €
054-9	El legado de Einstein	24 €

GASTOS DE ENVÍO

(Añadir al importe del pedido)

	España	Otros países
1er ejemplar	2,00 €	4,00 €
Por cada ejemplar adicional	1,00 €	2,00 €

CATÁLOGO DE PRODUCTOS

MENTE y CEREBRO

Precio por ejemplar: 6,90 €

MyC 1: Conciencia y libre albedrío
MyC 2: Inteligencia y creatividad
MyC 3: Placer y amor
MyC 4: Esquizofrenia
MyC 5: Pensamiento y lenguaje
MyC 6: Origen del dolor
MyC 7: Varón o mujer: cuestión de simetría
MyC 8: Paradoja del samaritano
MyC 9: Niños hiperactivos
MyC 10: El efecto placebo
MyC 11: Creatividad
MyC 12: Neurología de la religión
MyC 13: Emociones musicales
MyC 14: Memoria autobiográfica
MyC 15: Aprendizaje con medios virtuales
MyC 16: Inteligencia emocional
MyC 17: Cuidados paliativos
MyC 18: Freud
MyC 19: Lenguaje corporal
MyC 20: Aprender a hablar
MyC 21: Pubertad
MyC 22: Las raíces de la violencia
MyC 23: El descubrimiento del otro
MyC 24: Psicología e inmigración
MyC 25: Pensamiento mágico
MyC 26: El cerebro adolescente
MyC 27: Psicograma del terror
MyC 28: Sibaritismo inteligente
MyC 29: Cerebro senescente
MyC 30: Toma de decisiones
MyC 31: Psicología de la gestación
MyC 32: Neuroética
MyC 33: Inapetencia sexual
MyC 34: Las emociones *
MyC 35: La verdad sobre la mentira
MyC 36: Psicología de la risa
MyC 37: Alucinaciones
MyC 38: Neuroeconomía
MyC 39: Psicología del éxito
MyC 40: El poder de la cultura
MyC 41: Dormir para aprender
MyC 42: Marcapasos cerebrales
MyC 43: Deconstrucción de la memoria *
MyC 44: Luces y sombras de la neurodidáctica
MyC 45: Biología de la religión
MyC 46: ¡A jugar!
MyC 47: Neurobiología de la lectura
MyC 48: Redes sociales
MyC 49: Presiones extremas
MyC 50: Trabajo y felicidad
MyC 51: La percepción del tiempo
MyC 52: Claves de la motivación
MyC 53: Neuropsicología urbana
MyC 54: Naturaleza y psique
MyC 55: Neuropsicología del yo
MyC 56: Psiquiatría personalizada
MyC 57: Psicobiología de la obesidad
MyC 58: El poder del bebé
MyC 59: Las huellas del estrés
MyC 60: Evolución del pensamiento
MyC 61: TDAH
MyC 62: El legado de Freud
MyC 63: ¿Qué determina la inteligencia?
MyC 64: Superstición
MyC 65: Competición por el cerebro
MyC 66: Estudiar mejor
MyC 67: Hombre y mujer
MyC 68: La hipnosis clínica
MyC 69: Cartografía cerebral
MyC 70: Pensamiento creativo

(*) Disponible solo en formato digital

TEMAS de INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Precio por ejemplar: 6,90 €

T-1: Grandes matemáticos *
T-2: El mundo de los insectos *
T-3: Construcción de un ser vivo *
T-4: Máquinas de cómputo
T-5: El lenguaje humano *
T-6: La ciencia de la luz
T-7: La vida de las estrellas
T-8: Volcanes
T-9: Núcleos atómicos y radiactividad
T-10: Misterios de la física cuántica *
T-11: Biología del envejecimiento *
T-12: La atmósfera
T-13: Presente y futuro de los transportes
T-14: Los recursos de las plantas
T-15: Sistemas solares
T-16: Calor y movimiento
T-17: Inteligencia viva
T-18: Epidemias
T-19: Los orígenes de la humanidad *
T-20: La superficie terrestre
T-21: Acústica musical
T-22: Trastornos mentales
T-23: Ideas del infinito
T-24: Agua
T-25: Las defensas del organismo
T-26: El clima
T-27: El color
T-28: La consciencia *
T-29: A través del microscopio
T-30: Dinosaurios
T-31: Fenómenos cuánticos
T-32: La conducta de los primates
T-33: Presente y futuro del cosmos
T-34: Semiconductores y superconductores
T-35: Biodiversidad
T-36: La información
T-37: Civilizaciones antiguas
T-38: Nueva genética
T-39: Los cinco sentidos
T-40: Einstein
T-41: Ciencia medieval
T-42: El corazón
T-43: Fronteras de la física
T-44: Evolución humana
T-45: Cambio climático
T-46: Memoria y aprendizaje
T-47: Estrellas y galaxias
T-48: Virus y bacterias
T-49: Desarrollo del cerebro, desarrollo de la mente
T-50: Newton
T-51: El tiempo *
T-52: El origen de la vida *
T-53: Planetas
T-54: Darwin
T-55: Riesgos naturales
T-56: Instinto sexual
T-57: El cerebro, hoy
T-58: Galileo y su legado
T-59: ¿Qué es un gen?
T-60: Física y aplicaciones del láser
T-61: Conservación de la biodiversidad
T-62: Alzheimer
T-63: Universo cuántico *
T-64: Lavoisier, la revolución química
T-65: Biología marina
T-66: La dieta humana: biología y cultura
T-67: Energía y sostenibilidad
T-68: La ciencia después de Alan Turing
T-69: La ciencia de la longevidad
T-70: Orígenes de la mente humana
T-71: Retos de la agricultura
T-72: Origen y evolución del universo
T-73: El sida
T-74: Taller y laboratorio
T-75: El futuro de la energía (I)
T-76: El futuro de la energía (II)
T-77: El universo matemágico de Martin Gardner
T-78: Inteligencia animal

(*) Disponible solo en formato digital

MENTE y CEREBRO Cuadernos

Precio por ejemplar: 6,90 €

Cuadernos 1: El cerebro
Cuadernos 2: Emociones
Cuadernos 3: Ilusiones
Cuadernos 4: Las neuronas
Cuadernos 5: Personalidad, desarrollo y conducta social
Cuadernos 6: El mundo de los sentidos
Cuadernos 7: El sueño
Cuadernos 8: Neuroglía
Cuadernos 9: La memoria
Cuadernos 10: Adicciones

Accede a la HEMEROTECA DIGITAL

DE TODAS NUESTRAS PUBLICACIONES

Suscríbete y accede a todos los artículos

PAPEL
Elige la modalidad mixta y recibirás también las revistas impresas correspondientes al período de suscripción

ARCHIVO
Encuentra toda la información sobre el desarrollo de la ciencia y la tecnología durante los últimos 25 años

DIGITAL
Accede desde cualquier ordenador o tableta al PDF de más de 8000 artículos elaborados por expertos

www.investigacionyciencia.es

Prensa Científica, S.A.